REVIEWS

ОБЗОРЫ

DOI: 10.56871/6211.2022.35.75.001
УДК 614.8.027.1+615.28+616.127-008.1-072.7+615.849.1+616.12-059-036.1+577.182+615.065+615.277.3

КАРДИООНКОЛОГИЯ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

© Виктор Николаевич Федорец[1], София Фатхутдиновна Вершинина[2], Ирина Владиславовна Вологдина[2], Разифа Мидхатовна Жабина[2], Лариса Анатольевна Красильникова[2], Игорь Владимирович Овчинников[2], Владимир Станиславович Василенко[1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
[2] Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова. 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контактная информация: Виктор Николаевич Федорец — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии. E-mail: victor.fedorets@gmail.com

Поступила: 21.10.2021 **Одобрена: 25.02.2022** **Принята к печати: 22.03.2022**

РЕЗЮМЕ. Материал посвящен новому междисциплинарному направлению «Кардиоонкология». Пациенты с онкологическими заболеваниями имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, связанных с проводимой противоопухолевой терапией. В статье описаны исторические этапы применения противоопухолевого лечения, сопровождающегося возможным эффектом кардиотоксичности, представлено современное состояние проблемы и рассмотрены перспективы дальнейшего развития. Приведены данные российских и зарубежных исследований в этой области.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кардиотоксичность; факторы риска; антрациклины; трастузумаб; ингибиторы иммунных контрольных точек; кардиопротекция.

PAST, PRESENT AND DEVELOPMENT POSSIBILITY OF CARDIOONCOLOGY

© Victor N. Fedorets[1], Sofia F. Vershinina[2], Irina V. Vologdina[2], Razifa M. Zhabina[2], Larisa A. Krasilnikova[2], Igor V. Ovchinnikov[2], Vladimir S. Vasilenko[1]

[1] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2
[2] Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granova. 197758, Saint-Petersburg, Pesochny, st. Leningradskaya, 70

Contact information: Victor N. Fedorets — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy with a Course in Endocrinology. E-mail: victor.fedorets@gmail.com

Received: 21.10.2021 **Revised: 25.02.2022** **Accepted: 22.03.2022**

ABSTRACT. The material is devoted to a new interdisciplinary direction “Cardioncology”. Patients with oncological diseases have an increased risk of developing cardiovascular complications associated with antitumor therapy. The article describes the historical stages of the use of antitumor treatment leading to the development of cardiotoxicity, presents the current state of the problem and considers the prospects for further development. The data of russian and foreign studies in this area are presented.

KEY WORDS: cardiotoxity; risk factors; anthracycline; trastuzumab; immune checkpoint inhibitors; cardioprotection.

ВВЕДЕНИЕ

Применение современных методов хирургического лечения и химиолучевой терапии привело к значительному увеличению продолжительности жизни онкологических больных. Одновременно с этим лечение онкологических заболеваний с помощью химиолучевой терапии нередко приводит к развитию серьезных осложнений со стороны многих органов и систем [10, 13, 20, 29]. Кардиологическая токсичность (кардиотоксичность) является одним из самых частых и прогностически неблагоприятных осложнений противоопухолевой терапии [4, 15, 36]. По литературным данным имеются сведения, что именно сердечно-сосудистые заболевания могут приводить к преждевременной инвалидизации и смерти среди успешно пролеченных онкологических больных [27, 30, 34].

Термин «кардиотоксичность» включает непосредственное действие противоопухолевого лечения на функцию и строение сердца. Кардиотоксичность авторами определяется как воздействие внешних агентов (химических или лучевых) которые оказывают отрицательное воздействие на сердце, вызывая структурные, электрические и функциональные изменения миокарда [8, 16]. Пациенты пожилого и старческого возраста являются клиническими подгруппами, в которой наиболее часто встречаются кардиоваскулярные осложнения на этапе проведения химиолучевой терапии. Это обусловлено большой распространенностью основных и дополнительных факторов риска и имеющейся коморбидностью [7, 18, 32].

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

Понимание проблемы кардиотоксичности как осложнения противопухолевой терапии невозможно без краткого рассмотрения основных этапов развития противоопухолевого лечения, которые представлены на рисунке 1. Исторические находки пациентов с раком восходят к древнеегипетской и греческой цивилизациям, где это заболевание лечилось преимущественно радикальной хирургией и прижиганием, которые часто были неэффективны, приводя к смерти пациентов [25]. На протяжении веков важные открытия позволяли выявлять биологические и патологические особенности опухолей, однако не способствовали разработке эффективных терапевтических подходов до конца XIX века, когда открытие рентгеновских лучей и их использование для лечения рака обеспечили первый современный терапевтический подход в медицинской онкологии.

Практически с момента основания лучевые методы лечения злокачественных опухолей начали применять в Государственном рентгенологическом и радиологическом институте (ныне ФГБУ «РНЦРХТ им. академика А.М. Гранова» МЗ РФ). В эту клинику на лучевое лечение была принята первая больная со злокачественной саркомой легкого 29 января 1919 года. С января 1919 года по январь 1920 года в институте прошли лучевое лечение 236 больных онкологического профиля [5]. На заре лучевой терапии у больных со злокачественными опухолями большинство исследователей не находили серьезных повреждений сердца при вынужденном его облучении. Анализ литературных данных за период с 1919 по 1945 годы показал, что нарушения сердечно-сосудистой системы при монотерапии облучением в ряде случаев приводил к серьезным повреждениям сердца, однако не способствовал разработке рекомендаций по снижению риска кардиоваскулярных осложнений. С одной стороны, это объяснялось высокой смертностью больных, с другой стороны, происходило в связи с тем,

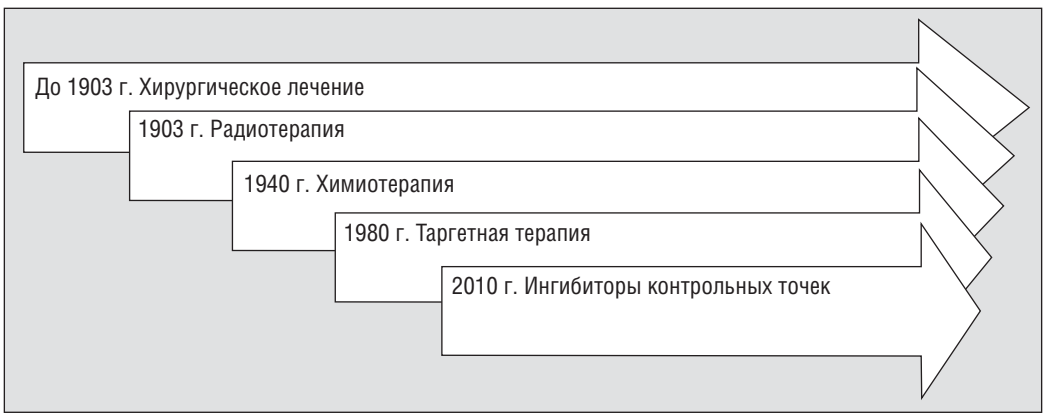

Рис. 1. Основные этапы внедрения противоопухолевой терапии (адаптировано из [25])

что сердце долгое время радиобиологи и клиницисты относили к радиорезистентным органам. При лучевой терапии новообразований, расположенных в грудном отделе, хотя и появлялись симптомы, связанные с повреждением сердца при дозах свыше 1000 рад, однако, по данным рентгенокимографии, эти изменения исчезали через 3–4 недели после окончания лечения. Вместе с тем повреждение сердца в отдаленные сроки после лучевого воздействия приводило в ряде случаев к изменению функционирования организма, его инвалидизации и даже смерти. Однако это были единичные работы, а устоявшееся мнение о радиорезистентности сердца, не способствовало выработке нормативных документов по защите сердца [3, 17]. Определенный прогресс методов лучевой терапии опухолей торакальной локализации произошел в 1970–1980-х годах, когда стали учитывать необходимость снижения лучевой нагрузки на сердце [25]. В 1990–2000-е годы были накоплены материалы по тотальному или частичному облучению сердца при лучевом лечении опухолей внутригрудной локализации, и, соответственно, изучены стойкие функциональные нарушения, переходящие в морфологические, проявляющиеся кардиосклерозом, перикардитом, панкардитом, дистрофией миокарда [39].

С открытием цитотоксических противоопухолевых препаратов и появлением химиотерапии для лечения различных гематологических и со́лидных опухолей произошел настоящий прорыв в лечении онкологических больных. Начиная с этого поворотного момента наблюдается экспоненциальный рост исследований, касающихся использования новых лекарств для лечения рака и возможных осложнений. Второй фундаментальный прорыв в области фармакологии произошел в начале 1980-х годов благодаря исследованиям молекулярной и клеточной биологии, которые позволили разработать специфические препараты для некоторых молекулярных мишеней, участвующих в опухолевых процессах. Это привело к появлению таргетной терапии [38]. Как химиотерапия, так и таргетная терапия значительно улучшили выживаемость и качество жизни онкологических больных, вызывая иногда полную ремиссию опухоли. Впоследствии, на рубеже третьего тысячелетия, благодаря исследованиям в области генной инженерии произошло дальнейшее развитие клинической онкологии и фармакологии с введением моноклональных антител и ингибиторов иммунных контрольных точек с целью лечения запущенных или метастатических опухолей, для которых ранее не было доступно эффективное лечение. В настоящее время проводимые исследования сосредоточены на разработке клеточной терапии, противоопухолевых вакцин и новых биотехнологических препаратов, которые уже показали многообещающие результаты в доклинических исследованиях, поэтому в ближайшем будущем мы, безусловно, окажем содействие новой революции в области медицинской онкологии [35]. Достигнутые успехи в лечении онкологических заболеваний привели к тому, что значительно увеличилась продолжительность жизни онкологических больных.

Начиная с 1995 года для лечения метастатического рака груди начал использоваться препарат трастузумаб, что позволило превратить это заболевание для огромного числа женщин разных возрастов в излечимую болезнь. Однако очень скоро выяснилось, что использование данного препарата одновременно с антрациклинами дает высокий процент формирования необратимой хронической сердечной недостаточности [36]. В 1996 году D. Cardinale впервые предложила термин «кардиоонкология» [21]. Первый центр онкокардиологии был создан в Центре рака MD Anderson (MD Anderson Cancer Center) в США в 2000 году. В Европе отдел Кардиоонкологии, а именно Европейский институт онкологии (Istituto Europeo di Oncologia) впервые был создан в Милане. В 2009 году было основано Международное кардиоонкологическое общество (ICOS, CardiOncology Society International), и в том же году был организован первый Глобальный саммит кардиоонкологии (Global Cardio-Oncology Summit). В 2012 году в Великобритании основано Британское общество кардиоонкологии. В 2016 году рабочей группой по онкологическим заболеваниям и сердечно-сосудистой токсичности Европейского общества кардиологов (ЕОК) под эгидой комитета по практике ESC был опубликован Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности [39]. При Российском кардиологическом обществе в 2018 году была создана секция по кардиоонкологии, в которую вошли 37 специалистов из разных городов Российской Федерации. В нашей стране в настоящее время отсутствуют нормативные документы и убедительная доказательная база. В связи с отсутствием стандартов и рекомендаций РКО в практической деятельности врачам-кардиологам целесообразно придерживаться меморандума ESC и рекомендаций Европейского общества онкологов (ESMO) [23, 39].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКА КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

В отечественной и зарубежной литературе последних лет большое внимание уделяется факторам риска кардиоваскулярных осложнений у онкологических больных. Во многих случаях эти факторы определяют персонализированный подход, а именно объем возможного лечения по поводу онкологического заболевания у конкретного пациента. Факторы риска, от которых зависит развитие осложнений вследствие кардиотоксичности, связывают как с клиническими особенностями пациента, так и с проводимым противоопухолевым лечением [9, 12]. В нашей стране стратификация риска проводимой противоопухолевой терапии находится в стадии разработки. За рубежом в настоящее время широко используются в практическом здравоохранении шкалы балльной оценки риска, предложенной J. Herrmann и соавт. в 2014 г. [26]. Данная шкала отличается простотой и доступностью и может использоваться в любом лечебном учреждении (табл. 1). При использовании таблицы следует суммировать риск, связанный с противоопухолевым лечением, с риском, связанным с самим пациентом. Наиболее высокий риск у больных, набравших более 6 баллов, при нулевом результате риск отсутствует. Как следует из таблицы, все пациенты, получающие антрациклины и/или трастузумаб (герцептин), входят в группу высокого риска вне зависимости от коморбидности с соматическими заболеваниями. Такие пациенты нуждаются в терапевтическом сопровождении на этапах проведения противоопухолевого лечения и дальнейшем наблюдении на протяжении длительного времени, а в ряде случаев пожизненно для своевременного распознавания и лечения кардиотоксичности.

Эксперты ESC в настоящее время разделяют все сердечно-сосудистые осложнения противораковой терапии на 9 основных категорий: артериальная гипертензия, аритмии, патология клапанов, перикардит, заболевания периферических сосудов, ишемическая болезнь сердца (ИБС), легочная гипертензия, тромбоэмболия, а также дисфункция миокарда и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Важно отметить, что некоторые противоопухолевые препараты вызывают побочные эффекты сразу после воздействия, вследствие чего могут негативно повлиять на проведение противораковой терапии, кардиотоксичность от применения других может проявиться только годы спустя. С увеличением продолжительности жизни пациентов и сроков наблюдения за ними увеличилась выявляемость поздних осложнений химиолучевой терапии.

ДИСФУНКЦИЯ СЕРДЦА И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Наиболее серьезными кардиоваскулярными осложнениями противоопухолевого лечения, приводящими к необратимым последствиям и росту смертности больных, являются дисфункция миокарда и сердечная недостаточность [38]. В отечественной и зарубежной литературе выделяют два «классических» типа кардиотоксичности: I типа — необратимая, в основном связана с применением антрациклинов (чаще всего доксорубицина, поэтому нередко ее называют «доксорубициновой кардиотоксичностью»), и II типа — обратимая, примером которой является поражение сердца,

Таблица 1

Оценка уровней риска кардиотоксичности у онкологических больных (адаптировано из [26])

Риск, связанный с противоопухолевым лечением	Риск, связанный с пациентом
Высокий риск (4 балла): антрациклины, циклофосфан, ифосфамид, клофарабин, герцептин Промежуточный (2 балла): доцетаксел, пертузумаб, сунитиб, сорафенид) Низкий (1 балл): бевацизумаб, дазатиниб, иматиниб, лапатиниб Отсутствие риска (0 баллов): этопозид, ритуксимаб, талидомид	Каждый из перечисленных факторов — 1 балл: • кардиомиопатия или хроническая сердечная недостаточность; • ишемическая болезнь сердца /эквивалент (заболевания периферических сосудов); • артериальная гипертензия; • сахарный диабет; • предшествующее лечение антрациклинами; • предшествующая или одновременная лучевая терапия; • возраст <15 или >65 лет; • женский пол

Примечание. Уровень риска — сумма баллов всех рисков: >6 — очень высокий, 5–6 — высокий; 3–4 — промежуточный; 1–2 — низкий; 0 — очень низкий.

Таблица 2

Динамический контроль за пациентами в зависимости от риска кардиотоксичности (адаптировано из [26])

Риск	Обследование	Дополнительно (не носит обязательный характер)
Очень высокий	ЭКГ, ЭхоКГ с оценкой деформации миокарда левого желудочка перед началом лечения и перед каждым циклом, в конце лечения, через 3, 6, 12 месяцев	ЭКГ, высокочувствительный тропонин I, ЭхоКГ во время химиотерапии
Высокий	ЭКГ, ЭхоКГ с оценкой деформации миокарда левого желудочка каждые 3 цикла, в конце, через 3, 6, 12 месяцев	ЭКГ, высокочувствительный тропонин I, ЭхоКГ во время химиотерапии
Промежуточный	ЭКГ, ЭхоКГ с оценкой деформации миокарда левого желудочка в середине и в конце лечения, через 3, 6 месяцев	ЭКГ, высокочувствительный тропонин I, ЭхоКГ во время химиотерапии
Низкий	ЭКГ, ЭхоКГ с оценкой деформации миокарда левого желудочка и/или ЭКГ, cTn в конце лечения	Нет
Очень низкий	Нет	Нет

Примечание: ЭКГ — электрокардиография; ЭхоКГ — эхокардиография.

развивающееся при применении трастузумаба. При кардиотоксичности I типа происходит прогрессирующее ремоделирование миокарда как отдаленное последствие повреждения кардиомиоцитов с развитием кардиомиопатии. Другие препараты, например трастузумаб, могут вызывать преходящую дисфункцию (II тип). Следует отметить, что такое деление условно, так как в значительной степени результат зависит от того, насколько рано выявлены изменения и начато лечение кардиоваскулярных осложнений. Сложность заключается и в том, что, как правило, онкологические пациенты получают множество противоопухолевых препаратов и лучевую терапию. При этом кардиотоксическое действие происходит при взаимодействии совместно использованных методов противоопухолевого лечения.

Свидетельством кардиотоксичности может быть уменьшение фракции выброса (ФВ) левого желудочка более чем на 10% или до уровня ниже 50%. Это снижение должно быть подтверждено повторными измерениями через 2–3 недели после первого исследования, выявившего начальное снижение ФВ левого желудочка. Для раннего выявления субклинической дисфункции оптимальным параметром является глобальная продольная деформация. Снижение GLS более 15% от исходного значения принято считать значимым, а менее 8% — незначимым снижением [2, 18, 22, 28]. Согласно современным представлениям, динамическое наблюдение таким больным следует проводить в соответствии с уровнем риска кардиотоксичности (табл. 2). Эти показатели в настоящее время широко используются в европейских странах. На территории Российской Федерации применение этих показателей желательно, но не является обязательным, несмотря на их высокую значимость.

В период лечения должны исследоваться биомаркеры поражения миокарда — предшественник мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и высокочувствительный тропонин I (Hs TpI) [33]. Малейшие отклонения этих показателей в процессе лечения должны тщательно анализироваться.

ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЦЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Кардиотоксичность рассматривается в настоящее время в качестве наиболее опасного побочного эффекта лучевой терапии, поскольку осложнения, которые она включает, способствуют значительному повышению летальности больных.

По данным ряда авторов, частота развития постлучевых поражений сердечно-сосудистой системы составляет от 1 до 54% [7]. Ионизирующая радиация воздействует на все клетки. В ряде исследований показан значительный вклад кардиогенных постлучевых осложнений в увеличение смертности, не связанной с раком молочной железы [35]. Повышенный риск развития ИБС у онкологических больных, получающих лучевую терапию, связан как с атеросклеротическим, так и неатеросклеротическим поражением, осложненными возможным коронароспазмом, разрывом бляшки и тромбозом [19, 30]. Частым и потенциально фатальным осложнением является поражение устья коронарных артерий. Наиболее подвержены развитию стенозов: при облучении левой молочной

железы — левая передняя нисходящая артерия и ствол левой коронарной артерии, при лечении лимфомы Ходжкина — огибающая и правая коронарная артерии. Важной особенностью является высокая частота безболевой ишемии в связи с уменьшением восприятия ангинозной боли вследствие автономной дисфункции вегетативной нервной системы [24, 39].

Цель современных методов лучевой терапии — повышение терапевтического эффекта за счет улучшения контроля над опухолью и снижения ранней и поздней токсичности. В частности, недостаточно исследованы возможности современных методик лучевой терапии для снижения лучевых реакций и осложнений. Используют следующие методики защиты или предотвращения облучения сердца: 1) действия, направленные на выведение сердца из поля (координация отпуска дозы с дыхательным циклом или позиционирование пациентов на животе); 2) технологические разработки (модулированная по интенсивности радиотерапия или протонная лучевая терапия); 3) методики, направленные на уменьшение объема облучения (ускоренное частичное облучение молочной железы (МЖ) или интраоперационная лучевая терапия (ЛТ). Хотя эти методы многообещающие с точки зрения дозиметрических показателей, однако отсутствуют данные по частоте поздних кардиологических осложнений из-за относительно небольшой истории их применения и трудностей длительного отслеживания пациентов. Основные методики, потенциально позволяющие уменьшить воздействие ионизирующего излучения на сердце и его структуры: 1) синхронизация проведения ЛТ с дыхательным циклом; 2) положение пациента на животе; 3) протонная лучевая терапия; 4) частичное облучение МЖ, включая ускоренное частичное облучение МЖ; 6) интраоперационное облучение [14, 31].

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

В последних рекомендациях ESC подчеркивается, что предупреждение онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний в значительной степени совпадает в связи с общностью факторов риска и патогенетическими механизмами их развития. Профилактические мероприятия и лечение следует проводить как можно раньше [1, 11, 32, 37]. В настоящее время в профилактике кардиотоксичности физическая активность и аэробные упражнения считаются многообещающей немедикаментозной стратегией профилактики кардиоваскулярных осложнений [27]. Медикаментозная профилактика до настоящего времени не разработана в связи с недостаточностью доказательной базы. Вопросы медикаментозного воздействия с целью предупреждения и лечения кардиотоксичности требуют рассмотрения в отдельной статье. Основные группы препаратов, доказавших свою эффективность и применяемых в предупреждении и лечении кардиотоксичности, представлены в таблице 3. К препаратам с клинически доказанным эффектом относят ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, статины, дексразоксан (для предупреждения доксорубициновой кардиотоксичности), антитромбоцитарные препараты, антикоагулянты, бета-адреноблокаторы.

Таблица 3

Группы сердечно-сосудистых препаратов, которые имеют результаты клинических испытаний, позволяющих предположить кардиопротекцию во время противоопухолевой терапии (адаптировано из [23])

Класс препаратов	Препарат
Ингибиторы АПФ	Эналаприл
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	Кандесартан
Антагонисты альдостерона	Спиронолактон
Статины	Аторвастатин и другие статины
Циклический аналог этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА)	Декстразоксан
Антиагреганты	Аспирин
Антикоагулянты	Эноксипарин Ривароксобан / апиксабан
Бета-адреноблокаторы	Карвидилол Небиволол
Комбинация ингибиторов АПФ и бета-адреноблокаторов	Эналаприл + карведилол

В настоящее время необходимы проспективные исследования для разработки подходов к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у онкологических больных [1].

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ КАРДИООНКОЛОГИИ

На сегодняшний день как в профилактике, так и в лечении кардиотоксичности остаются пробелы, которые заставляют врача в большинстве случаев действовать, основываясь на небольших исследованиях и ограниченных данных [16]. Перспективы дальнейшего развития

кардиоонкологии в нашей стране строятся в соответствии со Стратегией развития медицинской науки на территории Российской Федерации на период до 2025 года. В соответствии с этим документом применение персонализированного подхода должно существенно сократить смертность от ряда заболеваний, в том числе за счет индивидуального эффекта назначенных лекарственных препаратов. Существенную помощь в плане оценки риска и организации индивидуального подхода лечения, а также исходов заболевания может оказать создание цифровых систем [6]. В эпоху цифровой трансформации появляется возможность непрерывного взаимодействия между медицинскими организациями всех уровней. Развитие федеральной информационной системы мониторинга и единой информационной системы может способствовать созданию регистр-систем для оценки кардиотоксичности противоопухолевых препаратов и эффективности кардиопротекции. Представляется перспективным создание междисциплинарных команд, включающих как онкологов, так и кардиологов с четким распределением обязанностей как на этапе лечения, так и в дальнейшей маршрутизации больных, что позволит оказывать своевременную помощь таким пациентам в плане предупреждения кардиотоксичности. Необходимо повысить информированность пациентов. Перспективность этого направления очевидна, в особенности по отношению к онкологическим, сердечно-сосудистым и неврологическим заболеваниям. В соответствии с международными тенденциями в прогнозируемый период существенное внимание должно быть уделено развитию профилактической медицины [1]. Снижение показателя основных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений на уровне популяции может предотвратить до 40% смертей от онкологических заболеваний [24].

Назревшей проблемой является недостаточный уровень знаний по кардиотоксичности как у врачей-онкологов, так и врачей терапевтических специальностей. По-прежнему тема кардиотоксичности у онкологических больных не входит в образовательные программы при подготовке специалистов для аккредитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка модуля принятия решений, основанного на научном обосновании персонализированного выбора тактики оценки уровня кардиоваскулярного риска с одновременным формированием базы данных таких больных, имеет не только научно-практическую, но и социальную значимость, так как направлена на разработку программы первичной и вторичной профилактики осложнений противоопухолевой терапии, которые ограничивают трудоспособность, приводят к инвалидизации населения и смертельному исходу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Погосова Г.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; 23(6): 7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
2. Васюк Ю.А., Несветов В.В., Школьник Е.Л. и др. Возможности современных эхокардиографических технологий в ранней диагностике кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов антрациклинового ряда у онкологических больных. Кардиология. 2017; 57(S4): 31–7 DOI: 10.18087/cardio.2417.
3. Вершинина С.Ф., Гершанович М.Л., Латипова Д.Х. и др. Кардиоваскулярная токсичность противоопухолевой терапии. Токсикологический вестник. 2010; 6: 40–3.
4. Вершинина С.Ф., Гершанович М.Л., Махнова Е.В. и др. Токсическое действие противоопухолевой терапии на сердечно-сосудистую систему. Вопросы онкологии. 2010; 56(2): 234–9.
5. Вершинина С.Ф. Михаил Исаевич Неменов. СПб.: Фолиант; 2016.
6. Виллевальде С.В., Соловьева А.Е., Звартау Н.Э. и др. Принципы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в системе управления сердечно-сосудистыми рисками: фокус на преемственность и маршрутизацию пациентов. Практические материалы. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(S3): 4558. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4558.
7. Вологдина И.В., Минько Б.А., Федорец В.Н. Бессимптомные нарушения сердечного ритма у больных злокачественными новообразованиями различной локализации старших возрастных групп. Клиническая больница. 2013; 4(1): 41–2.
8. Вологдина И.В., Жабина Р.М., Корытова Л.И. и др. Кардиоваскулярные осложнения у онкологических больных на этапе проведения химиолучевой терапии: современное состояние проблемы. Вопросы онкологии. 2018; 64(4): 470–7.
9. Вологдина И.В., Жабина Р.М. Оценка возрастных особенностей риска кардиоваскулярных осложнений у женщин с раком левой молочной железы при сохраненной фракции выброса на этапе проведения химиолучевой терапии. Кардиология. 2019; 59 (7S): 23–30. DOI: 10.18087/cardio.2573.
10. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х., Вельшер Л.З. и др. Онкология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.

11. Евсютина Е.П., Диникина Ю.В., Белогурова М.Б., Александрович Ю.С. Профилактика токсичности при химиотерапии высокими дозами метотрексата у детей. Педиатр. 2019; 10(2): 89–98. DOI: 10.17816/PED10289-98.
12. Ионова Т.И., Новик А.А., Сухонос Ю.А. Понятие качества жизни больных онкологического профиля. Онкология. 2000; 2(1-2): 25–7.
13. Каприн А.Д., Мацкеплишвили С.Т., Потиевская В.И. и др. Сердечно-сосудистые заболевания у онкологических пациентов. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2019; 8(2): 139–47. DOI: 10.17116/onkolog20198021139.
14. Корытова Л.И., Маслюкова Е.А., Бондаренко А.В. и др. Лучевые нагрузки на органы риска при разных способах облучения рака молочной железы. Медицинская физика. 2017; 73(1): 9–15.
15. Кулева С.А., Семиглазова Т.Ю., Звягинцева Д.А. и др. Кардиоваскулярная токсичность противоопухолевого лечения у детей. Педиатр. 2017; 8(3): 130–41. DOI: 10.17816/PED83130-141.
16. Плохова Е.В., Дундуа Д.П. Кардиоонкология. Основные принципы профилактики и лечения кардиотоксичности на фоне химиотерапии у онкологических пациентов. Клиническая практика. 2019; 10(1): 30–40. DOI: 10.17816/clinpract10130-40.
17. Побединский М.Н. Лучевые осложнения при рентгено-радиотерапии. М.: Медгиз; 1954: 272.
18. Федорец В.Н., Вологдина И.В., Порошина Е.Г., Симонова О.Н. Психосоматические особенности пациентов старческого возраста с ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2008; 29(4): 92–6.
19. Федорец В.Н., Вологдина И.В., Жабина Р.М., Красильникова Л.А. Оценка бессимптомных нарушений ритма сердца у пациенток с раком молочной железы на этапе проведения лучевой терапии. Медицина: теория и практика. 2020; 5(4): 44–51.
20. Bodai B.I., Tuso P. Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. Perm J. 2015; 19: 48–79. DOI: 10.7812/TPP/14-241.
21. Cardinale D. A new frontier: cardio-oncology. Cardiologia (Rome, Italy). 1996; 41(9): 887–91.
22. Celutkienė J., Pudil R., López-Fernández T. et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council Eur J Heart Fail. 2020; 22(9): 1504–24. DOI: 10.1002/ejhf.1957.
23. Curigliano G., Lenihan D., Fraley M. et al. Management of cardiac diseases in cancerpatients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol. 2020; 31(2): 171–90. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
24. Darby S.C., Ewertz M., McGale P. et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N. Engl. J. Med. 2013; 368: 987–98 DOI: 10.1056/NEJMoa1209825.
25. Falzone L., Salomone S., Libra M. Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium Front Pharmacol. 2018; 9: A.1300. DOI: 10.3389/fphar.2018.01300.
26. Herrmann J., Lerman A., Sandhu N. P. et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. Mayo Clin Proc. 2014; 89: 1287–130. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013.
27. Jones L.W., Habel L.A., Weltzien E. et al. Exercise and Risk of Cardiovascular Events in women With Nonmetastatic Breast Cancer. J. Clin. Oncol. 2016; 34: 2743–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.6603.
28. Larsen M.C., Mulvagh C.L. Cardio-oncology: What you need to know now for clinical practice and echocardiography Echo Research. 2017; 4(1): R33–41. DOI: 10.1530/ERP-17-0013.
29. Lyon A., Dent S., Stanway S. et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail. 2020; 22(11): 1945–60. DOI: 10.1002/ejhf.1920.
30. McGale P., Darby S.C., Hall P. et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. Radiother Oncol. 2011; 100: 167–75. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.06.016.
31. Meltem N.A. Principles and practice of modern radiotherapy techniques in breast cancer N. Y. 2013.
32. Patnaik J.L., Byers T., DiGuiseppi C. et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. Breast Cancer Res. 2011; 13: R64. DOI: 10.1186/bcr2901.
33. Pudil R., Mueller C., Celutkiene J. et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. Eur J. Heart Fail. 2020; 22(11): 1966–83. DOI: 10.1002/ejhf.2017.
34. Roth G.A., Forouzanfar M.H., Moran A.E., Barber R. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. N. Engl. J. Med. 2015; 372: 1333–41.
35. Rygiel K. Cardiotoxic effects of radiotherapy and strategies to reduce them in patients with breast cancer: an overview. J. Cancer Res. Ther. 2017; 13(2): 186–92.
36. Serrano C., Cortes J., De Mattos-Arruda L. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. Ann. Oncol. 2012; 23: 897–902.

37. Visseren F.L.J., Mach Franc M., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal. 2021; 42: 3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
38. Yasin Hussain, Esther Drill, Chau T. Dang et al. Cardiac outcomes of trastuzumab therapy in patients with HER2-positive breast cancer and reduced left ventricular ejection fraction. Breast Cancer Res. and Treat. 2019; 175(1): 239–46. DOI: 10.1007/s10549-019-05139-6.
39. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodrigues Munoz D. 2016 ESC Position Paper on cancer treatment and cardiovascular toxity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guedlines: The Task Force for cancer treatment and cardiovascular toxity of the Europen Society of Cardiology (ESC) Eur. Heart J. 2016; 37(36): 2768–801.

REFERENCES

1. Boitsov S.A., Pogosova G.V., Bubnova M.G. i dr. Kardiovaskulyarnaya profilaktika 2017. [Cardiovascular prevention 2017]. Rossijskie nacional'nye rekomendacii. Rus. J. Cardiol 2018; 23(6): 7–122. DOI: org/10.15829/1560-4071-6-7-122. (in Russian)
2. Vasyuk Yu.A., Nesvetov V.V., Shkolnik E.L. i dr. Vozmozhnosti sovremennyh ekhokardiograficheskih tekhnologij v rannej diagnostike kardiotoksicheskogo dejstviya himioterapevticheskih preparatov antraciklinovogo ryada u onkologicheskih bol'nyh [Possibilities of modern echocardiographic technologies in the early diagnosis of the cardiotoxic effect of chemotherapy drugs anthracycline series in cancer patients] Kardiologiia. 2017; 57(S4): 119–25. DOI: 10.18087/cardio.2417. (in Russian)
3. Vershinina S.F., Gershanovich M.L., Latipova D.H. i dr. Kardiovaskulyarnaya toksichnost' protivoopuholevoj terapii. [Cardiovascular toxicity of antitumor therapy]. Toksikologicheskij vestnik. 2010; 6: 40–3. (in Russian)
4. Vershinina S.F., Gershanovich M.L., Mahnova E.V. i dr. Toksicheskoe dejstvie protivoopuholevoj terapii na serdechno-sosudistuyu sistemu. [Toxic effect of antitumor therapy on the cardiovascular system]. Voprosy onkologii. 2010; 56(2): 234–9. (in Russian)
5. Vershinina S.F. Mihail Isaevich Nemenov [Mikhail Isaevich Nemenov] Sankt-Peterburg: Foliant Publ.; 2016: 60. (in Russian)
6. Villeval'de S.V., Solov'eva A.E., Zvartau N.E. i dr. Principy organizacii medicinskoj pomoshchi pacientam s serdechnoj nedostatochnost'yu v sisteme upravleniya serdechno-sosudistymi riskami: fokus na preemstvennost' i marshrutizaciyu pacientov. Prakticheskie materialy. [Principles of organization of medical care for patients with heart failure in the system of cardiovascular risk management: focus on continuity of care and patient routing]. Practical materials. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2021; 26(S3): 4558. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4558. (in Russian)
7. Vologdina I.V., Minko B.A., Fedorets V.N. Bessimptomnye narusheniya serdechnogo ritma u bol'nyh zlokachestvennymi novoobrazovaniyami razlichnoj lokalizacii starshih vozrastnyh grupp. [Asymptomatic cardiac arrhythmias in patients with malignant neoplasms of various localization in older age groups.] The Hospital. 2013; 4(1): 41–2. (in Russian)
8. Vologdina I.V., Zhabina R. M., Korytova L. I. i dr. Kardiovaskulyarnye oslozhneniya u onkologicheskih bol'nyh na etape provedeniya himioluchevoj terapii: sovremennoe sostoyanie problemy. [Cardiovascular complications in oncological patients at stage of chemoradiotherapy: actual position of the problem]. Voprosy onkologii. 2018; 64(4): 470–7. (in Russian)
9. Vologdina I.V., Zhabina R.M. Ocenka vozrastnyh osobennostej riska kardiovaskulyarnyh oslozhnenij u zhenshchin c rakom levoj molochnoj zhelezy pri sohranennoj frakcii vybrosa na etape provedeniya hi-mioluchevoj terapii. [Age characteristics of risk car-diovascular complications in women with left breast cancer with preserved ejection fraction at the stage of chemotherapy and radiotherapy]. Kardiologiya. 2019; 59(7S): 23–30. DOI: 10.18087/cardio.2573. (in Russian)
10. Davydov M.I., Gancev Sh.H., Vel'sher L.Z. i dr. Onkologiya [Oncology]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2010. (in Russian)
11. Evsyutina E.P., Dinikina Yu.V., Belogurova M.B., Aleksandrovich Yu.S. Profilaktika toksichnosti pri himioterapii vysokimi dozami metotreksata u detej [Prevention of toxicity during chemotherapy with high doses of methotrexate in children]. Pediatr. 2019; 10(2): 89–98. DOI: 10.17816/PED10289-98 (in Russian)
12. Ionova T.I., Novik A.A., Suhonos Yu.A. Ponyatie kachestva zhizni bol'nyh onkologicheskogo profilya [The concept of the quality of life of cancer patients]. Onkologiya. 2000; 2(1-2): 25–7. (in Russian)
13. Kaprin A.D., Mackeplishvili S.T., Potievskaya V.I. Serdechno-sosudistye zabolevaniya u onkologicheskih pacientov [Cardiovascular diseases in cancer patients]. Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena. 2019; 8(2): 139–47. DOI: 10.17116/onkolog20198021139. (in Russian)
14. Korytova L.I., Maslyukova E.A., Bondarenko A.V. i dr. Luchevye nagruzki na organy riska pri raznyh sposobah oblucheniya raka molochnoj zhelezy [Radiation doses to the organs of risk for various modes of the breast cancer radiation treatment]. Medicinskaya Fizika. 2017; 73(1): 9–15. (in Russian)
15. Kuleva S.A., Semiglazova T.Yu., Zvyaginceva D.A. et al. Kardiovaskulyarnaya toksichnost' protivoopuholevogo lecheniya u detej [Cardiovascular toxicity of antitumor treatment in children]. Pediatr. 2017; 8(3): 130–41. DOI: 10.17816/PED83130-141. (in Russian)
16. Plohova E.V., Dundua D.P. Kardioonkologiya. Osnovnye principy profilaktiki i lecheniya kardiotoksichnosti na fone himioterapii u onkologicheskih pacientov [Cardiooncology. Basic principles of prevention and

treatment of cardiotoxicity in cancer patients]. Klinicheskaya praktika. 2019; 10(1): 30–40 DOI: 10.17816/clinpract10130-40. (in Russian)
17. Pobedinskij M.N. Luchevye oslozhneniya pri rentgeno-radioterapii [Radiation complications during X-ray radiotherapy]. Moskva: Medgiz Publ.; 1954: 272. (in Russian)
18. Fedorets V.N., Vologdina I.V., Poroshina E.G., Simonova O.N. Psihosomaticheskie osobennosti pacientov starcheskogo vozrasta s IBS, oslozhnennoj hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'yu. [Psychosomatic features of patients of an old age with ischemic heart disease complicated by chronic heart failure]. Vestnik Sankt-Peterburgskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii im. I.I. Mechnikova. 2008; 29(4): 92–6. (in Russian)
19. Fedorets V.N., Vologdina I.V., Zhabina R.M., Krasil'nikova L.A. Ocenka bessimptomnyh narushenij ritma serdca u pacientok s rakom molochnoj zhelezy na etape provedeniya luchevoj terapii. [Estimation of asymptomatic arrhythmias cardiac in patients with left breast cancer at the stage of radiotherapy]. Medicina: teoriya i praktika. 2020; 5(4): 44–51. (in Russian)
20. Bodai B.I., Tuso P. Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. Perm J. 2015; 19: 48–79. DOI: 10.7812/TPP/14-241.
21. Cardinale D. A new frontier: cardio-oncology. Cardiologia (Rome, Italy). 1996; 41(9): 887–91.
22. Celutkienė J., Pudil R., López-Fernández T. et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council Eur J Heart Fail. 2020; 22(9): 1504–24. DOI: 10.1002/ejhf.1957.
23. Curigliano G., Lenihan D., Fraley M. et al. Management of cardiac diseases in cancerpatients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Ann Oncol. 2020; 31(2): 171–90. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.
24. Darby S.C., Ewertz M., McGale P. et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. N. Engl. J. Med. 2013; 368: 987–98 DOI: 10.1056/NEJMoa1209825.
25. Falzone L., Salomone S., Libra M. Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium Front Pharmacol. 2018; 9: A.1300. DOI: 10.3389/fphar.2018.01300.
26. Herrmann J., Lerman A., Sandhu N.P. et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. Mayo Clin Proc. 2014; 89: 1287–130. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013.
27. Jones L.W., Habel L.A., Weltzien E. et al. Exercise and Risk of Cardiovascular Events in women With Nonmetastatic Breast Cancer. J. Clin. Oncol. 2016; 34: 2743–9. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.6603.
28. Larsen M.C., Mulvagh C.L. Cardio-oncology: What you need to know now for clinical practice and echocardiography Echo Research. 2017; 4(1): R33–41. DOI: 10.1530/ERP-17-0013.
29. Lyon A., Dent S., Stanway S. et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. Eur J Heart Fail. 2020; 22(11): 1945–60. DOI:10.1002/ejhf.1920.
30. McGale P., Darby S.C., Hall P. et al. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden. Radiother Oncol. 2011; 100: 167–75. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.06.016.
31. Meltem N.A. Principles and practice of modern radiotherapy techniques in breast cancer N. Y. 2013.
32. Patnaik J.L., Byers T., DiGuiseppi C. et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. Breast Cancer Res. 2011; 13: R64. DOI: 10.1186/bcr2901.
33. Pudil R., Mueller C., Celutkiene J. et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. Eur J. Heart Fail. 2020; 22(11): 1966–83. DOI: 10.1002/ejhf.2017.
34. Roth G.A., Forouzanfar M.H., Moran A.E., Barber R. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. N. Engl. J. Med. 2015; 372: 1333–41.
35. Rygiel K. Cardiotoxic effects of radiotherapy and strategies to reduce them in patients with breast cancer: an overview. J. Cancer Res. Ther. 2017; 13(2): 186–92.
36. Serrano C., Cortes J., De Mattos-Arruda L. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. Ann. Oncol. 2012; 23: 897–902.
37. Visseren F.L.J., Mach Franc M., Smulders Y.M. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal. 2021; 42: 3227–3337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
38. Yasin Hussain, Esther Drill, Chau T. Dang et al. Cardiac outcomes of trastuzumab therapy in patients with HER2-positive breast cancer and reduced left ventricular ejection fraction. Breast Cancer Res. and Treat. 2019; 175(1): 239–46. DOI: 10.1007/s10549-019-05139-6.
39. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodrigues Munoz D. 2016 ESC Position Paper on cancer treatment and cardiovascular toxity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guedlines: The Task Force for cancer treatment and cardiovascular toxity of the Europen Society of Cardiology (ESC) Eur. Heart J. 2016; 37(36): 2768–801.