DOI: 10.56871/MTP.2022.37.71.009
УДК 616-006+615.03+616.127-085-031.8-008.1+615.277.3+615.28+616.12-008.46

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

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

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

[2] Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова. 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., д. 70

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

Поступила: 28.06.2022 **Одобрена: 17.10.2022** **Принята к печати: 07.11.2022**

РЕЗЮМЕ. Применение современных методов химиолучевой терапии привело к значительному увеличению продолжительности жизни онкологических больных. При этом все чаще как онкологи, так и врачи терапевтических специальностей сталкиваются с проблемами осложнений от проводимого противоопухолевого лечения. Одним из распространенных побочных эффектов является кардиотоксичность, которая существенно влияет на прогноз в ближайшей и долгосрочной перспективе. К наиболее тяжелым и прогностически неблагоприятным осложнениям относятся патология миокарда, хроническая сердечная недостаточность и дисфункция эндотелия. Проблема заключается и в том, что эти осложнения длительно могут протекать бессимптомно, и при появлении кардиологических жалоб такие пациенты не считают нужным сообщать о проведенном в прошлом противоопухолевом лечении кардиологу.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: противораковая терапия; кардиотоксичность; хроническая сердечная недостаточность.

CHRONIC HEART FAILURE AS A MANIFESTATION OF CARDIOTOXICITY IN CANCER PATIENTS

© Victor N. Fedorets[1], Rasifa M. Zhabina[2], Dmitrij N. Maystrenko[2], Irina V. Vologdina[2], Larisa A. Krasil'nikova[2], Vladimir S. Vasilenko[1], Igor V. Ovchinnikov[2]

[1] Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. Litovskaya str., 2. Saint-Petersburg, 194100

[2] Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granova. Leningradskaya str., 70. Pesochny settlement, Saint-Petersburg, 197758

Contact information: Victor N. Fedorets — Doctor of Medical Science, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with the course of Endocrinology. E-mail: victor.fedorets@gmail.com

Received: 28.06.2022 **Revised: 17.10.2022** **Accepted: 07.11.2022**

ABSTRACT. The use of modern methods of chemoradiotherapy has led to a significant increase in the life expectancy of cancer patients. At the same time, oncologists and physicians of therapeutic specialties are increasingly faced with problems of complications from ongoing antitumor treatment. One of the most common side effects is cardiotoxity, which significantly affect the prognosis in the short and long term. The most severe and prognostically unfavorable complications include myocardial dysfunction and chronic heart failure. The problem also lies in the fact

that this complication can be asymptomatic for a long time and when cardiac complaints appear, such patients do not consider it necessary to report the antitumor treatment carried out in the past to a cardiologist.

KEY WORDS: cancer therapy; cardiotoxity; chronic heart failure.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то что в последние годы проблеме кардиотоксичности уделяется повышенное внимание, многие аспекты сердечно-сосудистых последствий лучевой или медикаментозной терапии остаются до конца не выяснены. Применение современных высокотехнологичных методов диагностики и лечения на ранних стадиях развития опухолевого процесса позволило достичь значительных успехов в увеличении продолжительности жизни онкологических больных [4, 33]. Однако химиотерапевтические препараты не обладают абсолютной избирательностью действия. Многие виды рака успешно излечиваются на ранних стадиях, но при этом кардиоваскулярные осложнения, возникающие на фоне противоопухолевого лечения, сокращают ожидаемую продолжительность и качество жизни этих пациентов [5, 6, 13, 14, 24, 36]. В настоящее время рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности входят в раздел рекомендаций по сопроводительной и поддерживающей терапии Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) и лежат в основе стандартов лечения многих онкологических заболеваний [3, 10].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ И ВАРИАНТЫ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

На сегодняшний день нет единого, общепринятого определения кардиотоксичности. Термин «кардиотоксичность» включает в себя различные нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы у онкологических больных на фоне и после проведенного противоопухолевого лечения. Выделяют следующие варианты кардиотоксичности: дисфункция миокарда и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), тромбоэмболия, ишемия миокарда, болезни коронарных артерий, заболевания периферических сосудов, перикардит, патология клапанов, аритмии и артериальная гипертензия [9, 11, 17]. В отечественной и зарубежной литературе последних лет большое внимание уделяется факторам риска развития сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных. Факторы риска, от которых зависит развитие осложнений вследствие кардиотоксичности, связывают как с клиническими особенностями пациента, так и с проводимым противоопухолевым лечением. К клиническим особенностям относятся возраст, наличие сердечно-сосудистых факторов риска, сопутствующая сердечно-сосудистая патология, предшествующая лучевая терапия на органы средостения. К проводимому противоопухолевому лечению относятся применяемый препарат, доза, введенная во время каждого цикла, кумулятивная доза, режим введения [2, 15, 21, 22]. Адекватный и постоянный контроль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний значительно повышает выживаемость [16, 25]. Современные представления о стратификации риска развития кардиотоксичности у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, подробно изложены еще в одном документе, а именно в Позиционном письме ESC (2020) [25]. Разработаны чек-листы, в которых перечислены основные факторы риска сердечно-сосудистых осложнений для наиболее часто используемых химиопрепаратов, в первую очередь антрациклинов [8, 27]. Дисфункция миокарда и сердечная недостаточность являются наиболее известными и распространенными кардиоваскулярными осложнениями противоопухолевого лечения, приводящими к росту сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

В опубликованном в 2016 году Европейским обществом кардиологов (ESC) Меморандуме большое значение придается именно предупреждению развития дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [37]. В этом документе проявление кардиотоксичности было определено как снижение сократительной функции миокарда, характеризующееся уменьшением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) более чем на 10% от исходного уровня или если ее значение меньше, чем 50% при исключении других причин, влияющих на сократимость миокарда. Европейская ассоциация по визуализации в

кардиологии (EACVI) в 2020 году внесла уточнение в виде снижения ФВ ЛЖ в абсолютном выражении менее чем 53%. Точность расчета объемов камер сердца и их ФВ значительно повышается при трехмерной (3D) эхокардиографии (ЭхоКГ), позволяющей получить объемное изображение левого желудочка. При отсутствии 3D-ЭхоКГ, наилучшей для измерения ФВ ЛЖ, если эндокард определяется четко, для измерения объема ЛЖ и ФВ у онкологических больных рекомендуется двухмерный (2D) биплановый метод Симпсона [1, 7, 18, 30]. Наиболее ранним признаком кардиотоксичности считается снижение глобальной продольной деформации левого желудочка (GLS) — укорочение мышечных волокон в направлении от основания до верхушки в систолу. Относительное процентное снижение продольной деформации GLS > 15% от исходной считается патологическим и является маркером ранней субклинической дисфункции ЛЖ. Пока не будет достигнута полная стандартизация показателей GLS между различными производителями, рекомендуется использовать одно и то же оборудование для долговременного наблюдения за онкологическими больными, чтобы облегчить интерпретацию результатов [26, 29, 31]. Таким образом, можно выделить три основных ЭхоКГ-признака кардиотоксичности:

1) снижение ФВ в абсолютном выражении менее чем на 53%;
2) снижение ФВ левого желудочка ФВ более чем на 10% от исходного уровня;
3) процентное снижение продольной деформации GLS более чем на 15% от исходного уровня.

Другие полезные ЭхоКГ-методики включают контрастную ЭхоКГ, которая показана пациентам для улучшения контрастирования границ эндокарда ЛЖ. Стресс-ЭхоКГ может быть полезна для пациентов с промежуточным или высоким риском ишемической болезни сердца (ИБС), но данные о прогнозе сердечной недостаточности (СН) у больных раком отсутствуют. Допплеровская визуализация миокарда и оценка деформации — многообещающий метод, который при возможности должен использоваться.

Оценка функции ЛЖ с помощью радионуклидной ангиографии в течение многих лет использовалась для диагностики кардиотоксичности, вызванной химиотерапией, с высокой точностью, воспроизводимостью и небольшими техническими ограничениями. Однако все «плюсы» омрачаются воздействием радиации и ограниченностью получаемой дополнительной информации о структуре сердца и его гемодинамике, поскольку большинство пациентов помимо химиотерапии получают лучевую терапию. Магнитно-резонансная томография (МРТ) выявления причин дисфункции ЛЖ является точным и воспроизводимым методом, в том числе, если ФВ ЛЖ на нижней границе нормы или имеются противоречивые результаты других методов визуализации. К недостаткам относятся ограниченная доступность и возможные личностные особенности пациента (клаустрофобия, задержка дыхания, длительное время пребывания).

Сердечные биомаркеры (натрийуретические пептиды (НУП) или тропонины) могут рассматриваться в качестве дополнения, отдавая предпочтение тому же анализу, который применяется во время последующих измерений, чтобы увеличить сравнимость. Крайне важно выявить проявления субклинического поражения сердца, которые могут повлиять на клинические решения относительно выбора химиотерапии, назначения кардиопротекторов или увеличения кратности контрольных визитов (например, бессимптомная дисфункция ЛЖ). К преимуществам относятся точность, воспроизводимость, широкая доступность, высокая чувствительность. К недостаткам можно отнести ограниченность доказательной базы для динамического наблюдения, неспецифические изменения и отличия референсных значений в разных диагностических наборах. Для ранней диагностики кардиотоксичности в настоящее время начали применять новые биомаркеры развития ХСН и фиброза миокарда: миелопероксидаза (биомаркер повреждения миокарда), галектин 3 (биомаркер фиброза миокарда) и растворимый супрессор туморогенности 2 (ST2), который отражает тяжесть таких неблагоприятных изменений в сердце, как ремоделирование и фиброз на фоне инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома или прогрессирования ХСН [28, 32].

С середины прошлого века антрациклиновые антибиотики (АЦ) прочно вошли в лечебные режимы как неотъемлемый компонент высокоэффективной терапии онкологических заболеваний. Однако очень скоро выяснилось, что химиотерапия АЦ (доксорубицином и его аналогами) вызывает снижение сократимости миокарда. Не обладая абсолютной избирательностью и останавливая рост раковых клеток, противоопухолевые препараты вызывают также повреждение кардиомиоцитов, эндокарда, эндотелиальных клеток.

Наибольшим повреждающим воздействием на сердечно-сосудистую систему помимо АЦ обладают алкилирующие агенты, таксаны, фторпиримидины, трастузумаб (табл. 1). Некоторые противоопухолевые методы лечения могут непосредственно вызывать ХСН из-за их кардиотоксических

Таблица 1

Противоопухолевые препараты, вызывающие хроническую сердечную недостаточность (адаптировано по Visseren F.L.J. et al., 2021)

Противораковая терапия	Назначение
Терапия антрациклинами: дохорубицин, эпирубицин, даунорубицин, идарубицин	Рак молочной железы, лимфома, острая лейкемия, саркома
HER2-таргетная терапия: трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб эмтанзин, лапатиниб, нератиниб	HER2 + рак молочной железы HER2 + рак желудка
VEGF: TKIs (сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, акситиниб, тивозаниб, кабозантиниб, регорафениб, ленватиниб, вандетиниб) и антитела (бевацизумаб, рамуцирумаб)	VEGF TKIs: почечно-клеточный рак, гепатоцеллюлярный рак, рак щитовидной железы, колоректальный рак, саркома, гастроинтестинальная стромальная опухоль. Антитела: рак молочной железы, рак яичников, рак желудка, рак пищевода, колоректальный рак
Мультитаргетные ингибиторы киназ: второе и третье поколение BCR-ABL TKIs (понатиниб, нилотиниб, дасатиниб, босутиниб)	Хронический миелолейкоз; острый лимфобластный лейкоз
Ингибиторы протеасом: карфилзомиб, бортезомиб, иесазомиб. **Иммуномодуляторы:** леналиномид, помелидомид	Множественная миелома
Комбинация RAF и MEK ингибиторов: дабрафениб + траметиниб, вемурафемиб + кобиметиниб, энкорафениб + бениметиниб	Нерезектабельная или метастатическая меланома с мутацией гена BRAF V600.
Андроген-депривационная терапия: • GnRH агонисты (гозерелин, лейпрорелин); • антиандрогены (абиратерон)	Рак предстательной железы, рак молочной железы
Ингибиторы конечных точек иммунного ответа: • ингибитор PD-1 (ниволумаб, пембролизумаб); • ингибитор CTLA 4 (ипилимумаб); • ингибитор PDL1 (авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб)	Меланома (метастатическая и адьювантная), метастатический рак почки, местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого, рефрактерная лимфома Ходжкина, метастатический трижды негативный рак молочной железы, рак печени, микросателлитная нестабильность рака

Примечание: ингибитор PD-1 — рецептор программируемой смерти Т-клеток; ингибитор PDL1 — ингибитор лиганда программируемой клеточной смерти; BCR-ABL TKIs — ингибиторы кластерного региона точечного разрыва онкогена Абельсона (BCR-ABL) тирозинкиназы; CTLA 4 — цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4; GnRH — гонадотропин-рилизинг гормон; HER2 — ингибиторы эпидермального фактора роста, тип 2; MEK — митоген-активированная протеиновая киназа; RAF — семейство из трех серин / треонин-специфических протеинкиназ; TKIs — тирозинкиназный ингибитор;VEGF — ингибиторы факторов роста эндотелия сосудов.

эффектов и/или косвенно, через другие механизмы, такие как миокардит, ишемия, системная или легочная гипертензия, аритмии или заболевания клапанов. В зависимости от повреждения миокарда выделяют два типа кардиотоксичности.

Кардиотоксичность I типа (необратимая) обусловлена химиопрепаратами, которые вызывают непосредственную гибель кардиомиоцитов, что приводит к необратимому повреждению миокарда (некроз, апоптоз). В первую очередь к таким препаратам относятся антрациклины. Степень повреждения зависит от кумулятивной дозы препарата. Хотя кардиотоксичность АЦ часто описывается как острая, ранняя и поздняя хроническая, вполне вероятно, что истинная АЦ кардиотоксичность возникает вскоре после введения препарата, при этом отличия проявлений отражают лишь время ее выявления, а не их выраженность. В случае поздней токсичности отражается постепенное ремоделирование ЛЖ, формирующееся с течением времени [17].

Кардиотоксичность II типа (обратимая) приводит к обратимой дисфункции кардиомиоцитов после прекращения приема лекарственного средства. Второй тип кардиотоксичности обусловлен митохондриальными и протеиновыми повреждениями и не зависит от кумулятивной дозы препарата. Этот вариант кардиотоксичности может быть связан с препаратами разных групп, типов, классов, которые способны вызывать дозонезависимые обратимые нарушения миокарда. К таким препаратам относится трастузумаб, сунитиниб, иматиниб, лапатиниб и другие [34]. Следует отметить, что такое деление условно, так как в

значительной степени результат зависит от того, насколько рано выявлены изменения и начато лечение кардиоваскулярных осложнений.

Как правило, пациенты получают несколько противоопухолевых препаратов в сочетании с лучевой терапией. Данное разделение не учитывает также другие факторы риска развития кардиотоксичности, в частности, имеющуюся сопутствующую патологию. Осложнения применяемых противоопухолевых препаратов в большинстве своем предсказуемы, дозозависимы и характеризуются способностью к потенцированию при назначении нескольких противоопухолевых препаратов. Все это необходимо учитывать при проведении мероприятий по предупреждению кардиотоксичности.

ПРОФИЛАКТИКА КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

Выделяют первичную и вторичную профилактику кардиотоксичности. К первичной профилактике относятся мероприятия по предотвращению кардиотоксичности в зависимости от уровня риска. Вторичная профилактика направлена на снижение прогрессирования уже имеющихся осложнений. К первичной профилактике можно отнести следующие методы:

- уменьшение дозы используемых препаратов;
- использование пролонгированных инфузий;
- применение определенных лекарственных форм, например, липосомальная форма доксорубицина;
- использование экранирования при лучевой терапии;
- конформная лучевая терапия, облучение с активным контролем дыхания [37, 38].

Профилактические мероприятия в зависимости от уровня риска предполагают оценку риска и обследование с применением ЭКГ, ЭхоКГ с определением продольной деформации (при возможности), определение высокочувствительного тропонина. C.M. Larsen и S.L. Mulvagh в 2017 году предложили ESC использование репринта материалов клиники Мейо для оценки риска, мониторинга и ведения пациентов, проходящих химиотерапию [26]. Данная модель отличается простотой и доступностью, может использоваться в любом лечебном учреждении соответствующего профиля, в том числе и на территории РФ [23]. Согласно этой модели, риск кардиотоксичности разделяется на 5 уровней от очень высокого до очень низкого (табл. 2).

В зависимости от суммарного риска пациентам рекомендован комплекс основных методов исследования, включающий ЭКГ, ЭхоКГ с определением продольной деформации и определение уровня высокочувствительного тропонина до начала лечения, во время проведения и после окончания курса терапии (табл. 3). Используются также дополнительные методы, о которых говорилось ранее. Европейское общество онкологов (ESMO) в 2020 году опубликовало алгоритм мониторинга и лечения ХСН у больных раком потенциально кардиотоксичными препаратами в зависимости от ФВ [19]. При развитии нарушения сократимости вследствие кардиотоксичности в процессе противоопухолевого лечения прежде всего следует приостановить противоопухолевую терапию, после чего начать лечение ХСН. В 2022 году ESC опубликовала рекомендации по лечению кардиотоксичности у онкологических больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ отечественной и зарубежной литературы позволяет сделать вывод, что предупреждение и лечение хронической сердечной недостаточности является чрезвычайно важной и актуальной проблемой, требующей дальнейшего изучения. На сегодняшний день как в профилактике, так и в лечении хронической сердечной

Таблица 2

Оценка уровней риска кардиотоксичности у онкологических больных
(адаптировано по Herrmann J. et al., 2014)

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

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

Таблица 3

Раннее выявление и профилактика кардиотоксичности в зависимости от уровня риска (адаптировано по Herrmann J. et al. 2014)

Мониторинг обследования	
Риск	**Рекомендации**
Очень высокий риск	Контроль ЭКГ исходно, ЭхоКГ с определением продольной деформации перед каждым курсом и при окончании, через 3–6 месяцев и через 1 год после ХТ. ЭКГ и определение уровня высокочувствительного тропонина во время лечения.
Высокий риск	Контроль ЭКГ исходно, ЭхоКГ с определением продольной деформации перед 3 курсами ХТ, в конце, через 3–6 месяцев и через год. ЭКГ и определение уровня высокочувствительного тропонина во время лечения по показаниям.
Промежуточный риск	Контроль ЭКГ исходно. ЭхоКГ с определением продольной деформации во время ХТ, в конце, через 3–6 месяцев и через год. ЭКГ и определение уровня высокочувствительного тропонина во время лечения по показаниям.
Низкий риск	Контроль ЭКГ исходно. ЭхоКГ с определением продольной деформации и/или ЭКГ и определение уровня высокочувствительного тропонина в конце лечения.
Очень низкий риск	Контроль ЭКГ исходно. Дополнительное обследование по показаниям
Рекомендации по медикаментозной профилактике	
Очень высокий риск	Начать иАПФ/БРА, карведилол, статины в низких дозах за 1 неделю до химиотерапии. На фоне ХТ при стабильном состоянии титровать до переносимости.
Высокий риск	Начать иАПФ/БРА, карведилол и/или статины.
Промежуточный риск	Обсудить риски и преимущество медикаментозной профилактики.
Низкий риск	Только мониторинг.
Очень низкий риск	Только мониторинг

Примечание: БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ХТ — химиотерапия; ЭхоКГ — эхокардиография.

недостаточности вследствие отсутствия рекомендаций остаются пробелы, которые заставляют врача в большинстве случаев действовать, основываясь на небольших исследованиях и ограниченных собственных данных, полученных в работе с такими пациентами [9]. Снижение показателя основных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений на уровне популяции может предотвратить до 40% смертей от онкологических заболеваний [20]. Отечественным и зарубежным исследователям представляется перспективным создание междисциплинарных команд, включающих как онкологов, так и кардиологов с четким распределением обязанностей как во время лечения, так и на этапе дальнейшей маршрутизации больных, что позволит оказывать своевременную помощь таким пациентам в плане предупреждения кардиоваскулярных осложнений [9, 12, 19, 35, 39]. Высокая смертность больных с данной патологией привлекает внимание к обсуждаемой проблеме. Дальнейшее ее изучение позволит совершенствовать методы лечения и тактику ведения таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. 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.
3. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х., Вельшер Л.З. и др. Онкология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
4. Заридзе Д.Г., Каприн А.Д., Стилиди И.С. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них в России. Вопросы онкологии. 2018; 64(5): 578–91.
5. 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.
6. 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.
7. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58(S6). DOI: 10.18087/cardio.2475.

8. Мурашева К.Д., Кондратьев Г.В. Осложнения химиотерапии. Кардиотоксичность антрациклиновых антибиотиков. FORCIPE. 2021; 4(S1): 625–6.
9. 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.
10. Снеговой А.В., Виценя М.В., Копп М.В., Ларионова В.Б. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. Злокачественные опухоли. 2016; (4-S2): 418–27. DOI: 10.180 27/2224-5057-2016-4s2-418-427.
11. 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.
12. Федорец В.Н., Вершинина С.Ф., Вологдина И.В., Жабина Р.М., Красильникова Л.А., Овчинников И.В., Василенко В.С. Кардиоонкология: прошлое, настоящее и перспективы развития. Медицина: теория и практика. 2022; 7(1): 3–12. EDN: OCBCSG.
13. Alexandre J., Cautela J., Ederhy S. et al. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European CardioOncology Guidelines. J. Am. Heart Assoc. 2020; 9(18): e018403. DOI: 10.1161/JAHA.120.018403 EDN: OCBBJE.
14. de Boer R.A., Meijers W.C., van der Meer P., van Veldhuisen D.J. Cancer and heart disease: associations and relations. Eur. J. Heart Fail. 2019; 21: 1515–25. DOI: 10.1002/ejhf.1539.
15. Boyd A., Stoodley P., Richards D. et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. PLoS One. 2017; 12(4): e0175544. DOI: 10.1371/journal.pone.0175544.
16. Cardinale D., Caruso V., Cipolla C.M. The breast cancer patient in the cardiooncology unit. Review. J. Thorac. Dis. 2018; 10(Suppl35): S4306–22. DOI: 10.21037/jtd.2018.10.06.
17. Cardinale D., Lacopo F., Cipolla C.M. Cardiotoxicity of Anthracyclines. Front Cardiovasc Med. 2020; 7: 26. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00026.
18. 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.
19. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M. et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: Esmo consensus recommendations. Annuals of Oncology. 2020; 31(2): 71–190. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023. EDN: RNCZEN.
20. 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.
21. Dempsey N., Rosenthal A., Dabas N. et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies. Breast Cancer Res Treat. 2021; 188(1): 21–36. DOI: 10.1007/s10549-021-06280-x.
22. Farmakis D., Mantzourani M., Filippatos G. Anthracycline-induced cardiomyopathy: secrets and lies. Eur. J. Heart Fail. 2018; 20: 907–9. DOI: 10.1002/ejhf.1172.
23. 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.
24. Kai-Hung Cheng, Yen-Wen Wu, Charles Jia-Yin Hou, Chao-Ming Hung An Overview of Cardio-Oncology, a New Frontier to Be Explored Acta Cardiol Sin. 2021; 37(5): 457–63. DOI: 10.6515/ACS.202109_37(5).20210706A.
25. Lancellotti P., Suter T.M., Lopez-Fernandez T. et al. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation. Eur. Heart J. 2019; 40: 1756–63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy453.
26. Larsen C.M., Mulvagh S.L. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. Echo Res. Prat. 2017; 4(1): 33–41. DOI: 10.1530/ERP-17-0013.
27. Lyon A., Dent S., Stanway S. 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.
28. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur. Heart J. 2021; 42(36): 3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
29. Negishi T., Thavendiranathan P., Negishi K., Marwick T.H. SUCCOUR investigators. Rationale and design of the strain surveillance of chemotherapy for improving cardiovascular outcomes: The SUCCOUR Trial. Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging. 2018; 11(8): 1098–2105. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.03.019.
30. Plana J.C., Galderisi M., Barac A. et al. 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: 1063–93. DOI: 10.1016/j.echo.2014.07.012.

31. Potter E., Marwick T.H. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. JACC Cardiovasc Imaging. 2018; 11(2 Pt 1): 260–74. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.11.017.
32. 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.
33. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E. and Jemal A. Cancer Statistics, 2021 CA Cancer J Clin. 2021; 71(1): 7–33. DOI: 10.3322/caac.21654.
34. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management. Eur. Heart J. 2013; 34(15): 1102–11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs181.
35. Totzeck M., Schuler M., Stuschke M. et al. Cardiooncology — strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease. Int. J. Cardiol. 2019; 280: 163–75. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.01.038 EDN: LTEOIL.
36. 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: 3227–337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
37. 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211 EDN: XTXUXL.
38. Zamorano J.L., Gottfridsson C., Asteggiano R. et al. The cancer patient and cardiology. Eur. J. Heart Fail. 2020; 22(12): 2290–309. DOI: 10.1002/ejhf.1985.
39. Zheng J.Y., Mixon A.C., McLarney M.D. Safety, Precautions, and Modalities in Cancer Rehabilitation: an Updated Review. Curr Phys Med Rehabil Rep. 2021; 19: 1–12. DOI: 10.1007/s40141-021-00312-9.

REFERENCES

1. 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).
2. 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 cardiovascular 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).
3. Davydov M.I., Gancev Sh.H., Vel'sher L.Z. i dr. Onkologiya [Oncology]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2010. (in Russian).
4. Zaridze D.G., Kaprin A.D., Stilidi I.S. Dinamika zabolevaemosti zlokachestvennymi novoobrazovaniyami i smertnosti ot nih v Rossii [Dynamics of morbidity and mortality from malignant tumors in Russia]. Voprosy onkologii. 2018; 64(5): 578–91. (in Russian).
5. Kaprin A.D., Mackeplishvili S.T., Potievskaya V.I. i dr. 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).
6. Kuleva S.A., Semiglazova T.Yu., Zvyaginceva D.A. i dr. 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).
7. Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T. i dr. Klinicheskie rekomendacii OSSN — RKO — RNMOT. Serdechnaja nedostatochnost': hronicheskaja (HSN) i ostraja dekompensirovannaja (ODSN). Diagnostika, profilaktika i lechenie [Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment]. Kardiologija. 2018; 58(S6): 158. DOI: 10.18087/cardio.2475. (in Russian).
8. Murasheva K.D., Kondrat'ev G.V. Oslozhneniya himioterapii. Kardiotoksichnost' antraciklinovyh antibiotikov [Complications of chemotherapy. Cardiotoxicity of anthracycline antibiotics]. FORCIPE. 2021; 4(S1): 625–6. (in Russian).
9. 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).
10. Snegovoj A.V., Vicenya M.V., Kopp M.V., Larionova V.B. Prakticheskie rekomendacii po korrekcii kardiovaskulyarnoj toksichnosti, inducirovannoj himioterapiej i targetnymi preparatami [Practical guidelines for corrections of cardiovascular toxicity induced by chemoterapy and target drugs]. Zlokachestvennye opuholi. 2016; (4-S2): 418–27. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-418-427. (in Russian).
11. 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).
12. Fedorets V.N., Vershinina S.F., Vologdina I.V., Zhabina R.M., Krasil'nikova L.A., Ovchinnikov I.V., Vasilenko V.S. Kardioonkologiya: proshloye, nastoyashcheye i perspektivy razvitiya [Cardiooncology: past, present and development prospects]. Meditsina: teoriya i praktika. 2022; 7(1): 3–12. EDN: OCBCSG. (in Russian).
13. Alexandre J., Cautela J., Ederhy S. et al. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European CardioOncology Guidelines. J. Am. Heart Assoc. 2020; 9(18): e018403. DOI: 10.1161/JAHA.120.018403 EDN: OCBBJE.
14. de Boer R.A., Meijers W.C., van der Meer P., van Veldhuisen D.J. Cancer and heart disease: associations and relations. Eur. J. Heart Fail. 2019; 21: 1515–25. DOI: 10.1002/ejhf.1539.
15. Boyd A., Stoodley P., Richards D. et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. PLoS One. 2017; 12(4): e0175544. DOI: 10.1371/journal.pone.0175544.
16. Cardinale D., Caruso V., Cipolla C.M. The breast cancer patient in the cardiooncology unit. Review. J. Thorac. Dis. 2018; 10(Suppl 35): S4306–22. DOI: 10.21037/jtd.2018.10.06.
17. Cardinale D., Lacopo F., Cipolla C.M. Cardiotoxicity of Anthracyclines. Front Cardiovasc Med. 2020; 7: 26. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00026.
18. 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.
19. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M. et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: Esmo consensus recommendations. Annuals of Oncology. 2020; 31(2): 71–190. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023. EDN: RNCZEN.
20. 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.
21. Dempsey N., Rosenthal A., Dabas N. et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies. Breast Cancer Res Treat. 2021; 188(1): 21–36. DOI: 10.1007/s10549-021-06280-x.
22. Farmakis D., Mantzourani M., Filippatos G. Anthracycline-induced cardiomyopathy: secrets and lies. Eur. J. Heart Fail. 2018; 20: 907–9. DOI: 10.1002/ejhf.1172.
23. 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.
24. Kai-Hung Cheng, Yen-Wen Wu, Charles Jia-Yin Hou, Chao-Ming Hung An Overview of Cardio-Oncology, a New Frontier to Be Explored Acta Cardiol Sin. 2021; 37(5): 457–63. DOI: 10.6515/ACS.202109_37(5).20210706A.
25. Lancellotti P., Suter T.M., Lopez-Fernandez T. et al. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation. Eur. Heart J. 2019; 40: 1756–63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy453.
26. Larsen C.M., Mulvagh S.L. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. Echo Res. Prat. 2017; 4(1): 33–41. DOI: 10.1530/ERP-17-0013.
27. Lyon A., Dent S., Stanway S. 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.
28. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur. Heart J. 2021; 42(36): 3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
29. Negishi T., Thavendiranathan P., Negishi K., Marwick T.H. SUCCOUR investigators. Rationale and design of the strain surveillance of chemotherapy for improving cardiovascular outcomes: The SUCCOUR Trial. Journal of American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging. 2018; 11(8): 1098–2105. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.03.019.
30. Plana J.C., Galderisi M., Barac A. et al. 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: 1063–93. DOI: 10.1016/j.echo.2014.07.012.
31. Potter E., Marwick T.H. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. JACC Cardiovasc Imaging. 2018; 11(2 Pt 1): 260–74. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.11.017.
32. 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.
33. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E. and Jemal A. Cancer Statistics, 2021 CA Cancer J Clin. 2021; 71(1): 7–33. DOI: 10.3322/caac.21654.

34. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management. Eur. Heart J. 2013; 34(15): 1102–11. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs181.
35. Totzeck M., Schuler M., Stuschke M. et al. Cardiooncology — strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease. Int. J. Cardiol. 2019; 280: 163–75. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.01.038 EDN: LTEOIL.
36. 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: 3227–337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484.
37. 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211. EDN: XTXUXL.
38. Zamorano J.L., Gottfridsson C., Asteggiano R. et al. The cancer patient and cardiology. Eur. J. Heart Fail. 2020; 22(12): 2290–309. DOI: 10.1002/ejhf.1985.
39. Zheng J.Y., Mixon A.C., McLarney M.D. Safety, Precautions, and Modalities in Cancer Rehabilitation: an Updated Review. Curr Phys Med Rehabil Rep. 2021; 19: 1–12. DOI: 10.1007/s40141-021-00312-9.