УДК 616.11/14-02+616.15-006.6]-084-053.8+615.28+616.127-008.1+618.19-006.55-08-06+621.384+615.849.5

ВЫЯВЛЕНИЕ И ОЦЕНКА АРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕВОЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ЭТАПЕ ПРОВЕДЕНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

© Виктор Николаевич Федорец[1], Ирина Владиславовна Вологдина[2], Разифа Мидхатовна Жабина[2]

[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 Минздрава России. 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70.

Контактная информация: Виктор Николаевич Федорец — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. E-mail: victor.fedorets@gmail.com

РЕЗЮМЕ. Предупреждение кардиоваскулярных осложнений у женщин с раком левой молочной железы имеет особое значение в связи с непосредственным лучевым воздействием на сердце. Несмотря на растущую обеспокоенность кардиологов по поводу отдаленных осложнений от лучевой терапии (ЛТ), непосредственное воздействие на этапе проведения этого метода изучено недостаточно. *Цель исследования:* Выявление и оценка бессимптомных аритмий с применением суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (ХМ) на этапе проведения ЛТ у женщин с раком левой молочной железы. *Материалы и методы: О*бследовано 68 женщин без тяжелой сердечно-сосудистой патологии в анамнезе с HER2neu отрицательным раком левой молочной железы на этапе проведения 3D конформной лучевой терапии. Средний возраст 53,6±4,6 лет (95% ДИ: 46,8–69,3). Всем пациенткам на предшествующих этапах была проведена мастэктомия по Маддену с последующей терапией доксорубицином. Обследование включало регистрацию ЭКГ, ХМ и ЭХОКГ. *Результаты:* По результатам ХМ ЭКГ аритмии были выявлены у 63 (92,6%) больных. После окончания ЛТ достоверно увеличилось количество пациенток с частой наджелудочковой экстрасистолией по сравнению с исходным уровнем (p=0,032). Доля пациенток с непатологическими желудочковыми нарушениями сердечного ритма после завершения ЛТ уменьшилась за счет увеличения числа пациенток с патологическими желудочковыми нарушениями (ЖЭ II–IVa градации). При отсутствии снижения сократимости у 16 (23,5%) пациенток выявлена бессимптомная диастолическая дисфункция по рестриктивному типу. *Заключение:* Проведение холтеровского мониторирования ЭКГ позволяет выявить у женщин с раком левой молочной железы на этапе проведения ЛТ в большом проценте случаев нарушения эктопической активности как предсердий, так и желудочков. Результаты исследования указывают на важность диагностической информации, полученной с помощью ХМ для выработки персонифицированного подхода к дальнейшей профилактике и лечению аритмий как проявления кардиотоксичности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак молочной железы, кардиотоксичность, аритмия, лучевая терапия.

DETECTION AND EVALUATION OF ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH LEFT BREAST CANCER AT THE STAGE OF RADIATION THERAPY

© Victor N. Fedorets[1], Irina V. Vologdina[2], Razifa M. Zhabina[2]

[1] Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2
[2] A.M. Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies 197758, Saint-Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str. 70.

Contact information: Victor N. Fedorets — MD, PhD, professor of faculty therapy named after prof. V.A. Valdmana. E-mail: victor.fedorets@gmail.com

SUMMARY. Prevention of cardiovascular complications in women with left breast cancer is particular importance in connection with direct radiation exposure to the heart. Despite the growing concern of cardiologists about long-term complications from radiotherapy (RT), the direct effects at the stage of this method have not been studied enough. *Purposes and tasks:* Detection and evaluation of asymptomatic arrhythmias using daily Holter ECG monitoring (HM) at the stage of RT in women with left breast cancer. *Materials and methods:* 68 women without a history of severe cardiovascular disease with HER2neu negative cancer of the left breast at the stage of 3D conformal radiotherapy were examined. Mean age 53.6±4.6 years (95% CI: 46.8–69.3). All patients at the previous stages were carried out mastectomy Madden followed by therapy with doxorubicin. The examination included ECG registration, HM and echocardiography. *Results:* according to the results of HM ECG arrhythmias were detected in 63 (92.6%) patients. After the end of RT, the number of patients with frequent supraventricular extrasystole significantly increased compared to the baseline level (p=0.032). The proportion of patients with non-pathological ventricular arrhythmias after completion of LT decreased due to an increase in the number of patients with pathological ventricular disorders (grade II–IVA). In the absence of contractility reduction in 16 (23.5%) patients asymptomatic restrictive type of diastolic dysfunction of was revealed. *Conclusion:* Holter monitoring allows to detect in a large percentage of cases of violation of atria and ventricles ectopic activity in women with left breast cancer at the stage of LT The results of the study indicate the importance of diagnostic information obtained with the help of HM for the development of a personalized approach to the further prevention and treatment of arrhythmias as a manifestation of cardiotoxicity.

KEY WORDS: breast cancer, cardiotoxity, arrhythmia, radiotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

Персонализированный подход к лечению онкологических больных на современном этапе предполагает помимо лечения основного заболевания комплекс лечебно-профилактических мер по предупреждению побочных эффектов от проводимой противоопухолевой терапии. Кардиологическая токсичность (кардиотоксичность) является одним из самых частых и прогностически неблагоприятных осложнений противоракового лечения [5, 20, 7, 9]. Нарушения сердечного ритма входят в число девяти основных категорий сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевого лечения [18, 19]. Согласно данным отечественной и международной статистики рак молочной железы среди женщин является в настоящее время наиболее часто диагностируемым онкологическим заболеванием и ведущей причиной смерти [6, 12]. Предупреждение кардиоваскулярных осложнений у женщин с раком левой молочной железы имеет особое значение в связи с непосредственным лучевым воздействием на сердце [2, 16, 14]. Несмотря на растущую обеспокоенность кардиологов по поводу отдаленных осложнений от ЛТ, до настоящего времени непосредственное воздействие на этапе проведения этого метода изучено недостаточно. В то же время на ранних сроках выявления кардиотоксичности эффективность лечения намного выше [13]. Согласно имеющимся рекомендациям проведение суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (ХМ) показано только больным с установленными нарушениями сердечного ритма [11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление и оценка нарушений ритма сердца, протекающих бессимптомно, с помощью Холтеровского мониторирования ЭКГ на этапе проведения лучевой терапии у больных раком левой молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 68 женщин среднего и пожилого возраста с HER2neu отрицательным раком левой молочной железы на этапе проведения 3D конформной лучевой терапии на ложе левой молочной железы СОД 39 Гр (эквивалентна 48 Гр. обычного фракционирования) без тяжелой сердечно-сосудистой патологии в анамнезе. Пациентки были отобраны методом случайной выборки из общего числа госпитализированных больных. Перед включением все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Средний возраст составил 53,6±4,6 лет (95% ДИ: 46,8–69,3). Всем пациенткам на предшествующих этапах была про-

ведена мастэктомия по Маддену с последующей терапией доксорубицином в кумулятивной дозе, не превышающей 360 мг/м^2. Всем пациенткам проводилась стандартная ЭКГ покоя в 12 отведениях, односуточное мониторирование ЭКГ по Холтеру и эхокардиография (ЭХОКГ). Анализировались желудочковые (ЖНРС) и наджелудочковые (НЖНРС) нарушения ритма сердца [10]. ЭХОКГ проводилась на аппарате Vivid 7 (Dimension Pro, Германия). Согласно имеющимся рекомендациям для оценки ФВ использован двухмерный (2D) биплановый метод Симпсона. Признаком кардиотоксичности считалось снижение ФВ ЛЖ на >10% от исходного уровня или до значения меньше нижней границы нормы (<50%) [15]. Проводилась оценка диастолической функции, в том числе тип трансмитрального кровотока [17]. Пациентки были обследованы до начала и сразу после окончания проведения ЛТ. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., USA) с применением параметрического и непараметрического анализа. Для количественных признаков при нормальном распределении были рассчитаны среднеарифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD). Результаты представлены в виде M±SD. Если изучаемые признаки не имели нормального распределения, результаты представляли в виде Me (Q25; Q75), где Me — медиана, Q25 и Q75–1-й и 3-й квартили соответственно. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществлялось с помощью t-теста Стьюдента и непараметрического критерия Манна–Уитни, если изучаемые признаки не имели нормального распределения. Сравнение качественных параметров проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность, p двустороннего критерия Фишера. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали величину p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. У большинства обследованных пациенток имелась наследственная отягощенность (сердечно-сосудистая патология у ближайших родственников). Около 30% пациенток страдали артериальной гипертензией I–II стадии. Полученные результаты соответствуют данным распространенности повышенного АД на территории Российской Федерации (РФ) по результатам многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ [8].

Таблица 1

Некоторые клинические характеристики больных

Характеристика пациентов	Обследованные пациентки (n=68)
Возраст, лет M±SD	53,6±4,6
Артериальная гипертензия, n (%)	21 (31,2)
Систолическое АД мм рт. ст., M±SD	139,5±4,3
Диастолическое АД мм рт.ст., M±SD	83,4±4,6
ИБС Стенокардия напряжения II Ф.К., n (%)	8 (11,8)
Повышенный уровень общего холестерина, n (%)	32 (48)
Уровень холестерина моль/л, M±SD	6,1±2,4
ИМТ, кг/м^2 ME (Q0,25; Q0,75)	31,6 (29,4;36,3)
Абдоминальное ожирение n (%)	9 (13,2)
СД 2 типа, n (%)	18 (26,4)

Стабильная стенокардия напряжения на уровне II ФК имелась лишь у 11,8% обследованных женщин. Частота встречаемости гиперхолестеринемии и повышенного ИМТ (ожирение I–II степени) соответствовало среднестатистическому [1]. Встречаемость сахарного диабета 2 типа была выше по сравнению с результатами распространенности на территории РФ по результатам исследования ЭССЕ-РФ [8].

ЭКГ исследование позволило выявить одиночную предсердную и желудочковую экстрасистолию у 15 (22,16%) больных. По результатам ХМ ЭКГ аритмии были выявлены у 63 (92,6%) пациентов. В таблице 2 представлена характеристика желудочковых аритмий, выявленных с помощью ХМ ЭКГ.

В связи с тем, что в исследование не включались пациентки с тяжелой кардиоваскулярной патологией, перед проведением лучевой терапии патологических ЖНРС в 66,2% случаев по результатам ХМ ЭКГ зарегистрировано не было. После окончания проведения ЛТ доля пациенток без ЖНРС и с ЖЭ I градации, которая не является патологической, достоверно уменьшилась за счет увеличения числа пациенток с патологическими желудочковыми нарушениями сердечного ритма (ЖЭ II–IVa градации). Достоверного увеличения встречаемости ЖНРС IVб и V градации не выявлено (p>0,05).

Характеристика НЖНРС представлена в таблице 3. До начала лечения НЖНРС отсут-

Таблица 2

Характеристика желудочковых нарушений ритма сердца

Градация ЖЭ	Количество больных до ЛТ (n=68)	Количество больных после окончания ЛТ (n=68)	χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность	Достоверность различий (p)
Без ЖЭ n (%)	26 (38,2)	13 (19,1)	6,165	0,015
I градация n (%)	19 (27,9)	4 (5,9)	12,628	0,001
II градация n (%)	11 (16,2)	21 (30,9)	4,14	0,046
III градация n (%)	4 (5,9)	12 (17,6)	4,72	0,037
IVa градация n (%)	2 (2,9)	9 (13,2)	5,21	0,031
IVб градация n (%)	5 (7,4)	7 (10,3)	0,367	0,565
V градация n (%)	1 (1,4)	2 (2,9)	0,347	0,622

Таблица 3

Характеристика наджелудочковых нарушений ритма сердца

Вид НЖНРС	Количество больных до ЛТ (n=68)	Количество больных после окончания ЛТ (n=68)	χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность	Достоверность различий (p)
Без НЖНРС n (%)	23 (33,8)	18 (26,4)	0,477	0,456
Редкая ОПЭС n (%)	33 (48,5)	19 (27,9)	5,26	0,015
Частая ОПЭС n (%)	2 (2,9)	9 (13,2)	3,561	0,032
ППЭС n (%)	7 (10,3)	13 (19,1)	1,466	0,157
ГПЭС n (%)	2 (2,9)	5 (7,3)	0,602	0,441
ПФП n (%)	1 (1,5)	4 (5,8)	0,831	0,212

ствовали у трети (33,8%) больных. После окончания ЛТ количество больных без НЖНРС уменьшилось, однако различие по сравнению с исходными данными не достигло уровня достоверности (p>0,05).

Редкая ОПЭС встречалась до лечения довольно часто (48,5%). После окончания ЛТ выявление редкой ОПЭС уменьшилась за счет увеличения частой ОПЭС. Достоверно увеличилось количество пациенток с частой ОПЭС по сравнению с исходным уровнем (p=0,032).

При проведении ЭХОКГ у 8 (11,7%) пациенток были выявлены фиброзные изменения в миокарде левого желудочка как следствие проведенной химиотерапии. Снижения ФВ ЛЖ на >10% от исходного уровня или до значения меньше нижней границы нормы (<50%) после окончания проведения ЛТ выявлено не было. У 16 (23,5%) пациенток выявлена бессимптомная хроническая сердечная недостаточность в виде диастолической дисфункция с замедлением расслабления (E/A<1). Клинически у этих женщин имелись сахарный диабет 2 типа и ожирение. После проведения ЛТ количество больных с нарушенным расслаблением миокарда увеличилось до 27 (39,7%), выявлено достоверное различие по сравнению с исходным уровнем (χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность 3,401, p=0,045).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на то, что нарушения ритма сердца рассматриваются как осложнение противораковой терапии наряду с дисфункцией миокарда, ИБС и патологией клапанов, а также нередко бывают причиной смерти больных раком молочной железы, до настоящего времени проблеме аритмий у больных, получающих противораковое лечение, не уделяется достаточного внимания [4, 20]. В настоящем исследовании дана оценка представленности и структуры аритмий у женщин с раком левой молочной железы по данным ХМ среднего и пожилого возраста. Нарушения ритма сердца, в том числе бессимптомные, были выявлены в 63% случаев, в то время как проведение ЭКГ исследования позволяло выявить НЖНРС и ЖНРС лишь в 15% случаев. Сопоставление выявленных нарушений ритма с клинико-анамнестическими данными заставляет проявлять большую настороженность в плане возможности выявления нарушений

сердечного ритма у больных ожирением, сахарным диабетом и увеличением возраста. Эти факторы риска являются общими как для кардиологических, так и для онкологических заболеваний [1, 3, 20]. Наиболее важным результатом данной работы мы считаем выявление увеличения частоты встречаемости некоторых видов аритмий после окончания проведения лучевой терапии. Патофизиологическую основу аритмий сложно связать с морфологическим ремоделированием левых камер сердца, так как по данным ЭХОКГ у обследованных женщин отсутствовали выраженные изменения в виде снижения систолической функции, однако отмечалось нарастание диастолической дисфункции. Достоверное увеличение частоты встречаемости аритмий требует углубленного обследования для исключения ранней кардиотоксичности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведение ХМ ЭКГ позволяет выявить у женщин с раком левой молочной железы на этапе проведения лучевой терапии в большом проценте случаев нарушения как предсердий, так и желудочковой эктопической активности. Результаты исследования указывают на важность диагностической информации, полученной с помощью ХМ ЭКГ для выработки персонифицированного подхода к дальнейшей профилактике и лечению аритмий как проявления кардиотоксичности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцов С.А., Погосова Г.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; 23 (6): 7–122. DOI: 10.15829/1560–4071–2018–6-7–122.
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. Вологдина И.В., Жабина Р.М., Корытова Л.И., Красильникова Л.А., Маслюкова Е.А., Майстренко Д.Н., Хальчицкий С.Е., Станжевский А.А., Савельева А.В., Корытов О.В. Кардиоваскулярные осложнения у онкологических больных на этапе проведения химиолучевой терапии: современное состояние проблемы. Вопросы онкологии. 2018; 64 (4): 470–7.
4. 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.
5. Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. Российский кардиологический журнал. 2017; 3: 145–154. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154.
6. 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.
7. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы. Практическая онкология. 2010; 11 (4): 258–66.
8. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (6): 411. DOI: 10.15829/1728-8800–-014-6-4-11.
9. Насыров Р.А., Шрамко А.Д. Экспрессия антигена вируса лейкоза коров в ткани рака молочной железы. Педиатр. 2019; 10 (3): 71–4. DOI: 10.17816/PED10371-74.
10. Тихоненко В.М., Тулинцева Т.Э., Лышова О.В., Шубик Ю.В., Земцовский Э.В., Реева С.В. Нарушения ритма и проводимости сердца у здоровых лиц. Вестник аритмологии. 2018; 91: 11–20.
11. Bovelli D., Platariots G., Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guideline Ann. oncol. 2010. 21 (5): 277–82. DOI: 10.1093/annonc/mdq200.
12. Bray F., Ferlay J., Soerjomataran I. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries: Global Cancer Statistics. 2018. CA A Cancer Journal for Clinicians Now 2018; 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
13. Cardinale D., Stivata F., Cipolla C.M. Oncologic therapies associated with cardiac toxicities: how to minimize the risks. Expert Review of Anticancer Therapy. 2019; 19 (5): 359–74. DOI: 10.1080/14737140.2019.1596804.
14. Jassem J., Pienkowski T., Pluzanska A., Jelic S., Gorbunova V., Mrsic-Krmpotic Z., Berzins J., Nagykalnai T., Wigler N., Renard J., Munier S., Weil C., Central Eastern E., Israel Pacitaxel Breast Cancer Study G. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase iii multicenter trial. Journal of Clinical Oncology. 2001; 19 (6): 1707–15.

15. Lang R.M, Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellik-ka P.A. Recommendations for Chamber Quantification: A Reort from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology.J. of the American Society of Echocardiography. 2005; 18 (12): 1440–63. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
16. Meltem N.A. Principles and practice of modern radiotherapy techniques in breast cancer. NY. 2013: 322.
17. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C., Marino P.N., Oh J.K., Smiseth O.A. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. European Journal of Echocardiography. 2008; 10 (2): 165–93. DOI: 10.1093/ejechocard/jep00726.
18. Tamargo J., Caballero R., Delpon E. Cancer chemotherapy and cardiac arhythmias: a review. Drug Saf. 2015; 38: 129–52.
19. Yeh E.T., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 53 (24): 2231–47.
20. 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.

REFERENCES

1. Boitsov S.A., Pogosova G.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Eganyan R.A. Kardiovaskulyarnaya profilaktika 2017. Rossijskie nacional'nye rekomendacii [Cardiovascular prevention 2017. Russian national guidelines]. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal] Russian Journal of Cardiology. 2018; 23 (6): 7–122. DOI: org/10.15829/1560-4071-6-7-122. (in Russian).
2. 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]. Kardiologiya. 2013; 4 (1): 41–2. (in Russian).
3. Vologdina I.V., Zhabina R.M., Korytova L.I., Krasil'nikova L.A., Maslyukova E.A., Majstrenko D.N., Hal'chickij S.E., Stanzhevskij A.A., Savel'eva A.V., Korytov O.V. Kardiovaskulyarnye oslozhneniya u onkologicheskih bol'nyh na etape provedeniya himioluchevoj terapii: sovremennoe sostoyanie problem [Cardiovascular complications in oncological patients at stage of chemoradiotherapy: actual position of the problem]. Voprosy onkologii. 2018; 64 (4): 470–7. (in Russian).
4. 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 himioluchevoj 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).
5. Gendlin G.E., Emelina E.I., Nikitin I.G., Va syuk Yu.A. Sovremennyj vzglyad na kardiotoksichnost' himioterapii onkologicheskih zabolevanij, vklyuchayushchej antraciklinovye antibiotiki [Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines]. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal] Russian Journal of Cardiology. 2017; (3): 145–54. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154. (in Russian).
6. 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).
7. Imyanitov E.N. Nasledstvennyy rak molochnoy zhelezy [Hereditary breast cancer]. Prakticheskaya onkologiya. 2010; 11 (4): 258–66. (in Russian).
8. Muromceva G.A., Koncevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V. Rasprostranennost' faktorov riska neinfekcionnyh zabolevanij v rossijskoj populyacii v 2012–2013gg. rezul'taty issledovaniya ESSE-RF. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECCD-RF]. Kardiovaskularnaya therapiya I profilaktika. 2014; 13 (6): 4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.7 (in Russion).
9. Nasyrov R.A., Shramko A.D. Ekspressiya antigena virusa leykoza korov v tkani raka molochnoy zhelezy [Expression of bovine leukemia virus antigen in breast cancer tissue.]. Pediatr [Pediatrician]. 2019; 10 (3): 71–4. DOI: 10.17816/PED10371-74 (in Russion).
10. Tikhonenko V.M., Tulintseva T.E., Lyshova O.V., Shubic Yu.V., Zemtsovsky E.V., Reeva S.V. Narusheniya ritma i provodimosti serdca u zdorovyh lic. [Cardiac arrhythmias in healthy subjects]. Vestnik aritmologii. 2018; 91: 11–20. (in Russian).
11. Bovelli D., Platariots G., Roila F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guideline

Ann. oncol. 2010. 21 (5): 277–82. DOI: 10.1093/annonc/mdq200.

12. Bray F., Ferlay J., Soerjomataran I. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries: Global Cancer Statistics. 2018. CA A Cancer Journal for Clinicians Now 2018; 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
13. Cardinale D., Stivata F., Cipolla C.M. Oncologic therapies associated with cardiac toxicities: how to minimize the risks. Expert Review of Anticancer Therapy. 2019; 19 (5): 359–74. DOI: 10.1080/14737140.2019.1596804.
14. Jassem J., Pienkowski T., Pluzanska A., Jelic S., Gorbunova V., Mrsic-Krmpotic Z., Berzins J., Nagykalnai T., Wigler N., Renard J., Munier S., Weil C., Central Eastern E., Israel Pacitaxel Breast Cancer Study G. Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line therapy for women with metastatic breast cancer: final results of a randomized phase iii multicenter trial. Journal of Clinical Oncology. 2001; 19 (6): 1707–15.
15. Meltem N.A. Principles and practice of modern radiotherapy techniques in breast cancer. NY. 2013: 322.
16. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C., Marino P.N., Oh J.K., Smiseth O.A. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. European Journal of Echocardiography. 2008; 10 (2): 165–93. DOI: 10.1093/ejechocard/jep00726.
17. Tamargo J., Caballero R., Delpon E. Cancer chemotherapy and cardiac arhythmias: a review. Drug Saf. 2015; 38: 129–52.
18. Lang R.M, Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellik-ka P.A. Recommendations for Chamber Quantification: A Reort from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology.J. of the American Society of Echocardiography. 2005; 18 (12): 1440–63. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
19. 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.
20. Yeh E.T., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 53 (24): 2231–47.