УДК 616.127-008.1/.318+615.281+632.934.3+616-073+615.849+621.384

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

© *Ульяна Александровна Григорьева*

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

Контактная информация: Ульяна Александровна Григорьева — клинический ординатор кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: ulana.tretyakova@yandex.ru

Поступила: 15.04.2021 ***Одобрена: 04.06.2021*** ***Принята к печати: 21.06.2021***

РЕЗЮМЕ. Онкологические заболевания — одна из ведущих причин смертности и инвалидизации населения. Прогресс лекарственной и лучевой терапии значительно увеличил продолжительность жизни онкологических больных благодаря передовой диагностике и инновационным схемам лечения, но вместе с тем увеличилось количество пациентов с осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Проблеме кардиотоксичности посвящено много работ, но тем не менее до сих пор остается немало важных вопросов, касающихся тактики обследования и лечения подобных пациентов. В статье рассмотрена актуальная проблема кардиотоксичности химиопрепаратов, лучевой терапии, рассмотрены аритмогенные эффекты наиболее часто применяемых противоопухолевых препаратов: антрациклиновых антибиотиков. Нарушения ритма и проводимости, влияние на электрокардиографические показатели, потенциал действия кардиомиоцитов, сердечные ионные токи, вызванные химиотерапией, лучевой терапией, могут привести к снижению дозы или отмене противоопухолевых препаратов и требуют тщательного мониторирования, совместного подхода врачей нескольких специальностей к ведению этих пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кардиотоксичность; химиотерапия; лучевая терапия; нарушение ритма сердца.

CARDIAC ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH CANCER

© *Ulyana A. Grigorieva*

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

Contact information: Ulyana A. Grigorieva — Resident of the Department of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Waldman. E-mail: ulana.tretyakova@yandex.ru

Received: 15.04.2021 ***Revised: 04.06.2021*** ***Accepted: 21.06.2021***

SUMMARY. Cancer is one of the leading causes of death and disability in the population. The progress of drug and radiation therapy has significantly increased the life expectancy of cancer patients, thanks to advanced diagnostics and innovative treatment regimens, but at the same time the number of patients with complications from the cardiovascular system has increased. Many works have been devoted to the problem of cardiotoxicity, but nevertheless, there are still many important questions regarding the tactics of examination and treatment of such patients. The article deals with the urgent problem of cardiotoxicity of chemotherapy drugs, radiation therapy, considered the arrhythmogenic effects of the most commonly used anticancer drugs: anthracycline antibiotics. Arrhythmias and conduction disturbances, influence on electrocardiographic parameters, action potential of cardiomyocytes, cardiac ion currents caused by chemotherapy, radiation therapy can lead to dose reduction or cancellation of anticancer drugs and require careful monitoring, a joint approach of doctors of several specialties to the management of these patients.

KEY WORDS: cardiotoxicity; chemotherapy; radiation therapy; cardiac arrhythmia.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности. Современная противоопухолевая терапия позволяет сохранять жизнь онкологических пациентов, однако применение противоопухолевых препаратов ограничено из-за побочных кардиотоксических эффектов. Проблема кардиотоксичности значима, поскольку увеличивается количество онкологических пациентов, получающих химиотерапию (ХТ), в том числе препаратами антрациклинового ряда, которым присуща высокая кардиотоксичность; появляются новые препараты с возможным кардиотоксичным эффектом; увеличивается многолетняя выживаемость пациентов, получавших ХТ в детстве; возрастает число пациентов, вылеченных от рака [4]. Многие онкологические заболевания, распространенность которых в последнее время особенно повысилась (например, рак легких или молочной железы) лечатся с применением лучевой терапии, направленной на область грудной клетки, в том числе и на прекардиальную зону. Создание национальных регистров по изучению кардиологических проблем, возникающих при онкологических заболеваниях, позволяет определить влияние отдельных факторов риска (ФР) в развитии осложнений у коморбидных пациентов [4, 10]. В 2009 году было организовано Международное общество кардиоонкологов — International Cardiooncology Society — и его Европейско-Азиатское подразделение, а также состоялся первый Конгресс кардиоонкологов в Милане. В настоящее время в кардиоонкологии разрабатываются принципы и решаются задачи кардиологической курации и реабилитации онкологических больных.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

В начале XX века Н.Н. Петровым, одним из основоположников отечественной онкологии, была создана концепция особой формы патологии, получившей название «раковая болезнь» [13]. Под этим условным термином понимали многочисленные расстройства обмена веществ, которые развиваются практически у всех пациентов со злокачественными опухолями на определенных этапах прогрессирования заболевания, вне зависимости от локализации и характера первичного поражения [4, 7]. Лечение многих злокачественных новообразований требует применения химиотерапевтических средств, лучевой терапии и сопровождается появлением осложнений, для определения которых был введен термин «кардиотоксичность», включающий различные нежелательные явления, приводящие к нарушению деятельности сердечно-сосудистой системы (ССС). Осложнения со стороны ССС, возникшие в результате использования противоопухолевой терапии, подразделяют на девять основных категорий [4]:

1) дисфункция миокарда и сердечная недостаточность;
2) ишемическая болезнь сердца, в том числе инфаркт миокарда;
3) артериальная гипертензия;
4) тромбоэмболические осложнения;
5) заболевания периферических сосудов;
6) инсульт;
7) легочная гипертензия, пороки клапанов сердца;
8) перикардиты;
9) нарушения ритма и проводимости, которые выявляются у 16–36% пациентов, получающих химиотерапию [15].

Необходимость постоянного скрининга за больными, принимающими противоопухолевую терапию, определена Европейским кардиологическим обществом в 2016 году, когда был опубликован «Меморандум по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности», однако до сих пор остаются нерешенными вопросы, которые касаются тактики обследования и лечения онкологических больных с сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО), возникшими при использовании противоопухолевой терапии [11, 16]. В настоящее время выделяют три формы кардиотоксического действия противоопухолевых препаратов.

1. *Острая кардиотоксичность*. Встречается редко и обычно не сопровождается клиническими признаками. Развивается в момент введения химиопрепарата или сразу после него, через несколько часов. Манифестирует нарушениями ритма (наиболее часто — синусовой тахикардией), неспецифическими изменениями конечной части желудочкового комплекса, бессимптомным снижением фракции выброса, транзиторной сердечной недостаточностью (СН), острым миокардитом или перикардитом, крайне редко — внезапной смертью или острым инфарктом миокарда (ИМ). Изменения являются обратимыми и регрессируют в течение 1 месяца.

2. *Ранняя (подострая) кардиотоксичность*. Чаще всего проявления СН развиваются через 3 месяца после лечения, основные проявления сходны с таковыми при острой кардиотоксичности.

3. *Поздняя (хроническая) кардиотоксичность*. Может развиться в сроки от 1 года до 10 лет и более после ХТ и лучевой терапии (ЛТ). Основными проявлениями кумулятивной кардиотоксичности являются нарушение сократимости миокарда, развитие дегенеративной кардиомиопатии с дальнейшим снижением сократительной функции левого желудочка (ЛЖ), возможно развитие дилатационной кардиомиопатии [6].

Выделяют также два типа кардиотоксичности с учетом обратимости повреждения миокарда.

- Кардиотоксичность I типа обусловлена химиопрепаратами, вызывающими дозозависимое, необратимое структурное повреждение кардиомиоцитов. К числу таких препаратов относятся в первую очередь антрациклины: доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, алкилирующие агенты циклофосфамид и антимикротубулярный препарат доцетаксел.
- Кардиотоксичность II типа связана со следующими препаратами разных групп: трастузумаб, бевацизумаб, лапатиниб, сунитиниб, иматиниб, которые способны вызывать дозонезависимые, обратимые функциональные нарушения миокарда.

Оба типа кардиотоксичности могут наблюдаться у одного и того же пациента [6].

К ФР развития кардиотоксичности при применении противоопухолевых препаратов относят: общую дозу лекарственного средства, введенную за день или за курс ХТ; суммарную дозу препарата; порядок и скорость введения препаратов; облучение средостения в анамнезе; возраст моложе 15 или старше 65 лет; женский пол; одновременное введение других противоопухолевых средств; предшествующая терапия антрациклиновыми антибиотиками (АА); сопутствующие заболевания ССС; дисбаланс электролитов — гипокалиемия, гипомагниемия [5].

ПАТОГЕНЕЗ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Кардиотоксичностью обладают различные химиотерапевтические препараты, но в связи с многолетним опытом применения, высокой противоопухолевой активностью и большим количеством описанных случаев кардиологических осложнений особый интерес представляет группа антрациклиновых антибиотиков: доксорубицин, эпирубицин, рубомицин. Важную роль в патогенезе сердечной дисфункции, ассоциированной приемом АА, играет апоптоз кардиомиоцитов. Доксорубицин способен связываться с сократительными белками миоцитов, что может значительно снижать сократимость миокарда. Метаболизм АА сопровождается формированием комплексных соединений кардиомиоцитов с ионами железа, это порождает избыточную продукцию свободных радикалов, вызывающих перекисное окисление мембранных липидов, и активацию механизмов апоптоза. Помимо этого к патогенетическим механизмам относятся связывание метаболитов АА с мембранными молекулами, приводящее к повреждению клеточных мембран и нарушению транспорта ионов, а также избирательное подавление ряда генов в кардиомиоцитах.

Нарушение внутриклеточной концентрации кальция, связывание антрациклинов с мембранными липидами, гибель эндотелиальных клеток, апоптоз кардиомиоцитов — это компоненты сложного прямого токсического действия. Повреждения клеточных структур и функций приводят к снижению сократимости и растяжимости миокарда, что усугубляется при увеличении длительности действия препаратов [8].

НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Одним из основных осложнений приема химиотерапевтических препаратов является нарушение ритма сердца и проводимости, которое встречается в среднем у 16–36% пациентов, получающих ХТ [15]. Установление причинно-следственной связи противоопухолевых препаратов с конкретными аритмиями сердца является сложной задачей, так как онкологическое заболевание само по себе может стать причиной развития аритмии, например, фибрилляции предсердий, которая развивается на фоне хронического воспаления и метаболических нарушений, сопровождающих опухолевые процессы.

Наджелудочковые тахикардии являются одними из самых частых проявлений кардиотоксичности. Фибрилляция предсердий (ФП) занимает первое место среди аритмий, возникающих на фоне применения ХТ [15]. Повреждение миокарда приводит к изменению

его электрофизиологических свойств: нарушению работы ионных насосов, избыточному выходу Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума, изменению потенциала действия, более быстрому развитию спонтанной диастолической деполяризации [9]. По данным отдельных исследований, антрациклины провоцируют развитие ФП у 7% больных, находящихся на лечении. Ведение больных с ФП, возникшей на фоне ХТ, имеет свои особенности [16]. В этой связи стандартный подход, включающий удержание синусового ритма, контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) и назначение антикоагулянтов, должен быть индивидуальным для каждого пациента. При этом учитываются возраст пациента, наличие у него ФР сердечно-сосудистых заболеваний, локализация и характер опухоли, вид противоопухолевого лечения, доза и продолжительность проведения ХТ. Для оценки риска развития инсульта и тромбоэмболических осложнений используется шкала CHA2DS2-VASc. Пациентам без ФР назначение антикоагулянтов не требуется. При наличии 1 балла у мужчин и женщин уже возможно назначение антикоагулянтов, если нет высокого риска кровотечений [3].

Использование антикоагулянтов. Как известно, рак, с одной стороны, является протромбогенным состоянием, с другой — он может увеличивать риск кровотечений из-за распада опухоли, аррозии сосуда, снижения числа тромбоцитов. В настоящее время вне зависимости от того, что шкалы риска развития инсульта и кровотечений не валидизированы на популяции онкологических пациентов, антикоагулянтная терапия должна быть назначена таким больным, но при отсутствии противопоказаний и при условии, что у них имеется 2 балла и более по шкале CHA2DS2-VASc, а количество тромбоцитов превышает 50 000/мм^3 [4]. Рекомендуется совместное ведение пациента с гематологом-онкологом. В качестве антикоагулянтов рассматриваются низкомолекулярные гепарины или новые оральные антикоагулянты, такие как дабигатран, апиксабан, ривароксабан. Несмотря на то что в исследования не включались пациенты с числом тромбоцитов менее 100 000/мм^3 и с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни, метаанализ продемонстрировал безопасность использования указанных выше антикоагулянтов для больных с фибрилляцией предсердий и онкологическими заболеваниями [3].

Изменение интервала QT. Удлинение интервала *QT*, связанное с приемом химиопрепаратов, возникает у 3–20% пациентов и способно приводить к развитию жизнеугрожающих нарушений ритма, таких как полиморфная желудочковая тахикардия типа «пируэт» [15]. Риск удлинения интервала *QT* при использовании химиотерапевтических средств неодинаков, в наибольшей степени увеличение длины интервала *QT* наблюдается при использовании триоксида мышьяка, применяемого для лечения некоторых злокачественных заболеваний крови. Этот препарат удлиняет интервал *QT* у 26–93% пациентов и нередко вызывает жизнеугрожающие аритмии. Увеличение длительности интервала *QT* наблюдается через 1–5 недель после инфузии триоксида мышьяка, а через 8 недель, то есть к началу следующего курса ХТ, продолжительность интервала возвращается к исходной. Помимо триоксида мышьяка выраженное влияние на внутрижелудочковую проводимость оказывают антрациклины, ингибиторы маломолекулярных тирозинкиназ, особенно вандетаниб, гистондеацетилазы [4]. P. Veronese и соавт. в 2018 году в своем исследовании пришли к выводу, что причина удлинения интервала *QT* при приеме антрациклинов связана с влиянием препарата на ионные, калиевые каналы и с удлинением потенциала действия [17]. В настоящее время выделяют корригируемые и некорригируемые факторы риска удлинения интервала *QT*.

К *корригируемым факторам риска* относят электролитные нарушения: гипокалиемию ($K^+ \leq 3{,}5$ ммоль/л), гипомагниемию ($Mg^{2+} \leq 0{,}7$ ммоль/л), гипокальциемию ($Ca^{2+} \leq 2{,}1$ ммоль/л), прием петлевых диуретиков, гипотиреоз, диарею у пациентов.

К *некорригируемым факторам риска* относят синдром удлиненного *QT*, женский пол, пожилой возраст, перенесенный инфаркт миокарда, тяжелые нарушения функции почек и печени [12].

Мониторирование *QT* у таких пациентов осуществляется до начала ХТ, через 7–15 дней, через месяц и далее каждые 3 месяца. При увеличении *QT* более 500 мс или 550 мс у пациентов с блокадой правой или левой ножки пучка Гиса ХТ должна быть отменена. Увеличение *QT*с более 500 мс или его увеличение более чем на 60 мс от исходного должно вызывать настороженность в отношении развития тахикардии типа «пируэт». Нормальное значение *QT*с для мужчин — менее 430 мс, для женщин — менее 450 мс. Если во время лечения длительность *QT*с превышает указанные значения, следует приостановить

терапию и устранить возможные предрасполагающие факторы: скорректировать электролитные нарушения, брадикардию, отменить препараты, влияющие на *QT* [4].

Поскольку злокачественные новообразования сопряжены с высокой смертностью, польза от продолжения эффективной ХТ, как правило, перевешивает риск от тахикардии типа «пируэт», поэтому при отсутствии альтернативного эффективного лечения после нормализации величины *QT* следует возобновить лечение, осуществляя более частый мониторинг электрокардиограммы [8]. Для точной диагностики синдрома удлиненного *QT* рекомендуется использовать формулу Базетта и Фредерика при ЧСС от 60 до 90 уд./мин, корректирующий коэффициент Ходжеса при тахикардии [1].

При блокаде левой или правой ножки пучка Гиса, когда комплекс исходно расширен, можно рассчитывать модифицированный интервал *QT*, то есть разность между исходным интервалом и 48,5% продолжительности желудочкового комплекса, значение подставляется в используемые формулы. Следует избегать назначения препаратов, влияющих на интервал *QT*, к которым относят антиаритмики, некоторые антидепрессанты, фторхинолоны [2].

Желудочковая тахикардия. Данные о частоте возникновения желудочковых тахикардий немногочисленны. К ФР относят наличие у пациента структурных или клапанных заболеваний сердца, особенно перенесенный инфаркт миокарда или хроническая сердечная недостаточность (ХСН), наличие электролитных нарушений, гипотиреоза, повреждения почек, женский пол [5].

Дисфункция синусового узла. Дисфункция синусового узла и нарушение проводимости чаще всего развиваются на фоне проведения ЛТ и применения паклитаксела и талидомида. Часто они носят постоянный характер. Развитие брадиаритмии или атриовентрикулярной блокады требует индивидуализированного подхода, включающего устранение возможной причины их развития перед принятием решения о постановке временного или постоянного кардиостимулятора [4].

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ И КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ

Определить частоту поражений сердца, связанных именно с ЛТ, бывает затруднительно: большинство исследований в этой области являются одноцентровыми и часто ретроспективными [16]; группы пациентов сложно унифицировать по сердечно-сосудистым ФР, сопутствующей кардиотоксичной химиотерапии: выявление и учет радиационно-индуцированных заболеваний сердца (РИЗС) затрудняют также большой временной интервал между ЛТ и появлением кардиальных симптомов [4]. Частота поражений сердца не является постоянной величиной, она изменяется вместе с изменением методов ЛТ.

С 1985 года началась современная эра использования ЛТ с применением новейших технологий, конформных методик и со снижением частоты ССО. В 1995 году совместная группа исследователей раннего рака молочной железы (Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group) сообщила о повышенной неонкологической смертности пациенток, перенесших рак молочной железы (РМЖ), через 10 лет после ЛТ; а позднее, по результатам 78 рандомизированных исследований, включавших 42 тыс. женщин, была опубликована информация о возрастании неонкологической смертности через 15 лет после лечения от рака, в основном обусловленной РИЗС [16]. В настоящее время показано, что значение имеет не сторона поражения молочной железы, а техника проведения ЛТ. В 2016 году опубликованы результаты наблюдения за 66 687 больными, страдавшими РМЖ, но получившими органосохраняющее лечение, включавшее ЛТ в 1990–1999 годах. При левосторонней и правосторонней локализации опухоли достоверных различий 15-летней общей выживаемости (63 и 62,8%; p=0,26) и кардиальной смертности (8 и 7,7%; p= 0,435) не было выявлено [6].

Значительно менее изучены поражения сердца после лечения по поводу рака пищевода или легкого, поскольку прогноз при этих опухолях значительно хуже и срок наблюдения меньше.

ПАТОГЕНЕЗ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Лучевая патология сердца может быть острой и хронической. Представления об острых последствиях облучения сердца базируются на экспериментальных данных. Медиаторами острой реакции миокарда в ответ на воздействие ионизирующей радиации являются фактор некроза опухоли и интерлейкины-1, -6, -8 с последующей инфильтрацией нейтрофилами. При гистологическом исследовании в миокарде выявля-

ются воспалительные клетки, фибробласты, коллаген [5]. Переход от острого лучевого повреждения сердца к прогрессирующему хроническому заболеванию изучен недостаточно. Большинство значимых осложнений ЛТ являются отдаленными, и их развитие обусловлено возникновением фиброза, также опосредованного медиаторами воспаления, ведущим из которых является трансформирующий фактор роста. Другой путь негативного воздействия ионизирующей радиации на все ткани сердца — это микро- и макрососудистое поражение, когда происходит повреждение эндотелия с развитием воспалительной реакции. Повреждение капилляров и снижение плотности капиллярной сети приводят к ишемии миокарда, способствующей развитию фиброза, прогрессирующей диастолической дисфункции, рестриктивной кардиомиопатии и ХСН. Таким образом, лучевой фиброз является не прямым следствием радиации, а репаративным ответом сердца на повреждение микроциркуляторной системы [6].

НАРУШЕНИЕ ИННЕРВАЦИИ СЕРДЦА ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

Ионизирующая радиация нарушает иннервацию сердца, приводя к симпато-вагальному дисбалансу, для которого характерна синусовая тахикардия, снижение вариабельности ритма, а также снижение болевой чувствительности, причем последнее может сопровождаться повышением болевого порога и высокой вероятностью немой ишемии миокарда при поражении коронарных артерий. В эру широкого использования 3D-конформной ЛТ средние дозы на сердце варьируют от 1 до 7 Гр. Применение IMRT-ЛТ с модуляцией интенсивности позволяет снизить дозу на сердце, коронарные артерии и ЛЖ, по сравнению с традиционными методами ЛТ. При ЛТ, синхронизированной с дыханием, лечение проводится на вдохе, что позволяет отдалить мишень (например, молочную железу от сердца), тем самым снизив кардиальную дозовую нагрузку. Несмотря на эти меры, не удается полностью избежать облучения сердца в тех случаях, когда оно расположено близко к целевому объему — например, при РМЖ, лимфоме Ходжкина [4]. В разные сроки после ЛТ опухолей средостения могут возникать часто необратимые дисфункция синусового узла и блокады сердца. Это требует индивидуального подхода к лечению, часто пациенты нуждаются в электрокардиостимуляции, временной и/или постоянной [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание патогенеза и основных факторов риска кардиотоксичности позволяют разрабатывать современные методики, направленные на ее предупреждение и раннее выявление. Для достижения наилучшего результата при лечении онкологических больных требуется тесное взаимодействие онкологов, кардиологов, гематологов и других специалистов. В последнее время проводят многочисленные исследования по раннему выявлению патологических изменений миокарда и разработке препаратов с ярко выраженным кардиопротективным действием. Используемые в настоящее время методы радиотерапии предполагают меньшую дозу облучения сердца, чем при применявшемся ранее широкопольном облучении. Разработка и внедрение в практику, в частности при РМЖ, 3D-конформной ЛТ и ее усовершенствованных вариантов, таких как ЛТ с контролем по изображению-IGRT, с модуляцией интенсивности — IMRT, с контролем по дыханию — Respiratory gating, позволяют уменьшить лучевую нагрузку на критические органы — сердце, легкие и, следовательно, снизить частоту и выраженность их повреждения или вообще избежать его [16]. Требования современной медицины заключаются в развитии нового междисциплинарного направления — кардиоонкологии — и разработке программ лечения и реабилитации онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авалян А.А., Ощепкова Е.В., Саидова М.А. Оценка субклинической кардиотоксичности антрациклинсодержащей химиотерапии рака молочной железы в зависимости от кумулятивной дозы доксорубицина и исходного уровня артериального давления. Системные гипертензии. 2018; 15 (4): 59–64. DOI: 10.26442/2075082X.2018.4.000021.
2. Авалян А.А., Саидова М.А., Ощепкова Е.В., Чазова И.Е. Современные подходы к выявлению ранней субклинической кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, у больных раком молочной железы. Евразийский кардиологический журнал. 2018; 3: 50–5.
3. Баллюзек М.Ф., Ионова А.К. Кардиоонкология в программе лечения и реабилитации онкологических больных. Российский кардиологический журнал. 2014; 5(109): 75–80.

4. Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О., Агапов И.С. Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения — миф или реальность? Сибирский медицинский журнал. 2020; 35(1): 13–21. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21.
5. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Эль-Хатиб М.А., Тарадин Г.Г. Кардиоваскулярные осложнения противоопухолевой терапии: определение, этиология, эпидемиология, патогенез и классификация (часть I). Российский онкологический журнал. 2017; 22 (6): 345–50. DOI: 10.18821/1028-9984-2017-22-6-345-350.
6. 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(143): 145–54 http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-145-15.
7. Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х., Вельшер Л.З. и др. Онкология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
8. Зотов Д.Д., Сизов А.В., Дзеранова Н.Я. Миокардиальная цитопротекция в лечении сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов старшей возрастной группы. University Therapeutic Journal. 2019; 1(1): 20–9.
9. Зотов Д.Д., Дзеранова Н.Я. Нарушения сердечного ритма и проводимости: диагностика и лечение. Методическое пособие для студентов лечебного и педиатрического факультетов. СПб.: Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия; 2005.
10. Ионова Т.И., Новик А.А., Сухонос Ю.А. Понятие качества жизни больных онкологического профиля. Онкология. 2000; 2 (1-2): 25–7.
11. 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.
12. Овчинников А.Г., Скоробогатова А.В., Семиглазова Т.Ю., Козявин Н.А. Кардиотоксическое действие трастузумаба: механизмы развития, диагностика, лечение. Вопросы онкологии. 2016; 6: 719–31.
13. Петров Н.Н. Общее учение об опухолях (патология и клиника). СПб.: Гигиена и санитария; 1910.
14. Сизов А.В., Исаков В.А., Зотов Д.Д. Миксомы сердца. Труды Мариинской больницы. Сборник научных трудов. 2018; 219–26.
15. Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Виценя М.В. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Части II–V. Системные гипертензии. 2017; 14(4): 6–19. DOI: 10.26442/2075-082X_14.4.6-19.
16. Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Виценя М.В. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Части VI–VII. Системные гипертензии. 2018; 15(1): 6–20. DOI: 10.26442/2075-082X_15.1.6-20.
17. Veronese P., Hachul D., Scanavacca M. et al. Effects of anthracycline, cyclophosphamide and taxane chemotherapy on QTc measurements in patients with breast cancer. 2018; 13(5): 7–16. DOI: 10.1371/journal.pone.0196763.

REFERENSCES

1. Avalyan A.A., Oshchepkova E.V., Saidova M.A. Otsenka subklinicheskoy kardiotoksichnosti antratsiklinsoderzhashchey khimioterapii raka molochnoy zhelezy v zavisimosti ot kumulya-tivnoy dozy doksorubitsina i iskhodnogo urovnya arterial'nogo davleniya. [Evaluation of subclinical cardiotoxicity of anthracycline-containing chemotherapy for breast cancer depending on the cumulative dose of doxorubicin and the initial blood pressure level]. Sistemnye gipertenzii. 2018; 15 (4): 59–64. (in Russian).
2. Avalyan A.A., Saidova M.A., Oshchepkova E.V., Chazova I.E. Sovremennye podkhody k vyyavleniyu ranney subklinicheskoy kardiotoksichnosti, indutsirovannoy khimioterapiey, u bol'nykh rakom molochnoy zhelezy. [Modern approaches to identifying early chemotherapy-induced subclinical cardiotoxicity in breast cancer patients]. Evraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2018; 3: 50–5. (in Russian).
3. Ballyuzek M.F., Ionova A.K. Kardioonkologiya v programme lecheniya i reabilitatsii onkologicheskikh bol'nykh. [Cardio-oncology in the program of treatment and rehabilitation of cancer patients]. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2014; 5(109): 75–80. (in Russian).
4. Vasyuk Yu.A., Shupenina E.Yu., Novosel E.O., Agapov I.S. Narusheniya ritma i provodimo-sti serdtsa kak proyavleniya kardiotoksichnosti protivoopukholevogo lecheniya — mif ili real'nost'? [Heart rhythm and conduction disorders as manifestations of cardiotoxicity of anticancer treatment — myth or reality?] Sibirskiy meditsinskiy zhurnal. 2020; 35(1): 13–21. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21. (in Russian).
5. Vatutin N.T., Sklyannaya E.V., El'-Khatib M.A., Taradin G.G. Kardiovaskulyarnye oslozh-neniya protivoopukholevoy terapii: opredelenie, etiologiya, epidemiologiya, patogenez i klassifikatsiya (chast' I). [Cardiovascular complications of anticancer therapy: definition, etiology, epidemiology, pathogenesis and classification (part I)]. Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal. 2017; 22(6): 345–50. 10.18821/1028-9984-2017-22-6-345-350. (in Russian).
6. Gendlin G.E., Emelina E.I., Nikitin I.G., Vasyuk Yu.A. Sovremennyy vzglyad na kardio-toksichnost' khimio-

terapii onkologicheskikh zabolevaniy, vklyuchayushchey antratsiklinovye antibiotiki. [A modern view of the cardio-toxicity of cancer chemotherapy, including anthracycline antibiotics]. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2017; 3(143): 145–54 http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-145-15. (in Russian).
7. Davydov M.I., Gancev Sh.H., Vel'sher L.Z. i dr. Onkologiya [Oncology]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2010. (in Russian).
8. Zotov D.D., Sizov A.V., Dzeranova N.Ya. Miokardial'naya tsitoprotektsiya v lechenii ser-dechno-sosudistykh zabolevaniy u patsientov starshey vozrastnoy gruppy. [Myocardial cytoprotection in the treatment of cardiovascular diseases in patients of the older age group]. University Therapeutic Journal. 2019; 1(1): 20–9. (in Russian).
9. Zotov D.D., Dzeranova N.Ya. Narusheniya serdechnogo ritma i provodimosti: diagnostika i lechenie. Metodicheskoe posobie dlya studentov lechebnogo i pediatricheskogo fakul'tetov. [Heart rhythm and conduction disorders: diagnosis and treatment: Methodological guide for stu-dents of medical and pediatric faculties]. Sankt-Peterburg: Sankt-Peterburgskaya gosudarstvennaya pediatricheskaya meditsinskaya akademiya; 2005. (in Russian).
10. 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).
11. 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).
12. Ovchinnikov A.G., Skorobogatova A.V., Semiglazova T.Yu., Kozyavin N.A. Kardiotoksiche-skoe deystvie trastuzumaba: mekhanizmy razvitiya, diagnostika, lechenie. [Cardiotoxic effect of trastuzumab: mechanisms of development, diagnosis, treatment]. Voprosy onkologii. 2016; 6: 719–31. (in Russian).
13. Petrov H.H. Obshchee uchenie ob opukholyakh (patologiya i klinika). [General teaching about tumors (pathology and clinic)]. Sankt-Peterburg; Gigiena i sanitariya; 1910. (in Russian).
14. Sizov A.V., Isakov V.A., Zotov D.D. Miksomy serdtsa. [Myxomas of the heart]. Trudy Mariinskoy bol'nitsy. Sbornik nauchnykh trudov. 2018; 219–26. (in Russian).
15. Chazova I.E., Tyulyandin S.A., Vitsenya M.V. Rukovodstvo po diagnostike, profilaktike i lecheniyu serdechno-sosudistykh oslozhneniy protivoopukholevoy terapii. Chasti II–V. [Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications of anticancer therapy. Parts II–V]. Sistemnye gipertenzii. 2017; 14(4): 6–19. DOI: 10.26442/2075-082X_14.4.6-19. (in Russian).
16. Chazova I.E., Tyulyandin S.A., Vitsenya M.V. Rukovodstvo po diagnostike, profilaktike i lecheniyu serdechno-sosudistykh oslozhneniy protivoopukholevoy terapii. Chasti VI–VII. [Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications of anticancer therapy. Parts VI–VII]. Sistemnye gipertenzii. 2018; 15(1): 6–20. DOI: 10.26442/2075-082X_15.1.6-20. (in Russian).
17. Veronese P., Hachul D., Scanavacca M. et al. Effects of anthracycline, cyclophosphamide and taxane chemotherapy on QTc measurements in patients with breast cancer. 2018; 13(5): 7–16. DOI: 10.1371/journal.pone.0196763.