

Беленков Ю. Н., Ильгисонис И. С., Кириченко Ю. Ю., Муртузалиев Ш. М.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет
имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава РФ, Москва, Россия

КАРДИООНКОЛОГИЯ СЕГОДНЯ: АНАЛИЗ ПЕРВЫХ ЕВРОПЕЙСКИХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ 2022 ГОДА

За последние несколько десятилетий благодаря широкому внедрению в медицину скрининговых онкологических программ, современных методов ранней диагностики и эффективных комбинаций противоопухолевой терапии удалось значительно повысить выживаемость онкологических пациентов. С другой стороны, несмотря на эффективное лечение злокачественной патологии, большая часть пациентов сталкивается с побочными, зачастую жизнеугрожающими, эффектами специфического лечения в отношении патологии сердца и сосудов. Все это привело к активному развитию нового направления кардиологии – кардиоонкологии. В последние годы на основании опыта ведущих специалистов, данных крупных исследований и мета-анализов были сформированы и опубликованы как зарубежные, так и отечественные Консенсусы, Согласительные документы, регламентирующие основные методологические подходы к ведению, контролю за состоянием сердечно-сосудистой системы у онкопациентов. Наконец, 2022 год ознаменовался выходом первых в истории медицины официальных европейских клинических рекомендаций по кардиоонкологии. В текущей публикации будут освещены наиболее актуальные, на наш взгляд, позиции указанных рекомендаций, а также спорные и нерешенные вопросы.

Ключевые слова	Кардиоонкология; кардиотоксичность; васкулотоксичность; рекомендации; рак; химиотерапия; профилактика; диагностика; лечение; мониторинг
Для цитирования	Belenkov Yu. N., Ilgisonis I.S., Kirichenko Yu.Yu., Murtuzaliev Sh.M. Cardio-oncology today: digest of the first European clinical guidelines (2022). <i>Kardiologiya</i> . 2023;63(7):3–15. [Russian: Беленков Ю.Н., Ильгисонис И.С., Кириченко Ю.Ю., Муртузалиев Ш.М. Кардиоонкология сегодня: анализ первых европейских клинических рекомендаций 2022 года. <i>Кардиология</i> . 2023;63(7):3–15].
Автор для переписки	Кириченко Юлия Юрьевна. E-mail: kataraza@yandex.ru

1. Становление кардиоонкологии

В течение нескольких последних десятилетий онкологические заболевания неизменно занимают одну из лидирующих позиций по заболеваемости и смертности в развитых странах [1]. Благодаря расширению профилактических скрининговых программ среди населения, своевременной диагностике онкопатологии, современным возможностям химиолучевой терапии и высокотехнологичной хирургической помощи удается достичь стойкой ремиссии онкологического заболевания [2]. В дальнейшем такие пациенты участвуют в формировании так называемых «групп дожития». Однако в будущем, несмотря на эффективное лечение злокачественной патологии, тяжесть состояния онкобольного нередко определяется развитием и прогрессированием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые могут являться как самостоятельным исходным процессом, так и следствием кардиоваскулотоксичности специфического лечения [3]. Показано, что сердечно-сосудистые осложнения (ССО) являются основной причиной смерти у 30% пациентов, излечившихся от онкологического заболевания, в течение ближайших 10 лет [4]. Таким образом, наличие у одного больного и онкологии, и ССЗ с клинической позиции может являться основанием для прерывания / смены противоопухолевого лечения, а с прогностической – существенно усугубляет степень тяжести пациента, его отдаленную выживаемость,

повышает вероятность летального исхода именно от кардиальных осложнений.

Впервые термин «кардиотоксичность» появился еще в 70-е годы прошлого века. С началом широкого использования антрациклиновых антибиотиков (АА) для лечения большого спектра онкологических заболеваний были отмечены их побочные влияния на структуру и функцию сердца и сосудов [3]. С того времени опубликовано множество работ по изучению эпидемиологии, патогенетических основ, профилактики и лечения токсического влияния химиотерапии как в мире, так и в России. Согласно статистическим данным частота различных вариантов ССО варьирует в широких пределах и доказанно зависит от используемого противоопухолевого агента, его дозы, комбинации препаратов. Так, применение АА ассоциировано с развитием систолической дисфункции миокарда вплоть до 50% пациентов, тростузамаба – до 20%, ингибиторов тирозинкиназ – от 1 до 10% больных [3]. Касательно патогенеза кардиотоксического действия наиболее изученным классом являются АА, механизм побочного действия которых заключается в ингибировании фермента репарации ДНК топоизомеразы IIβ кардиомиоцита, а также в усилении активности оксидативного стресса, повышении уровня активных форм кислорода и перекисного окисления липидов, что негативно воздействует и на эндотелиальные клетки [5]. Первые описания использования лучевой терапии (ЛТ) в качестве лечения

злокачественных опухолей датированы началом 20 века. Однако значимость в отношении прогресса кардиальной патологии стала понятна лишь столетие спустя, когда начали верифицировать отдаленные негативные последствия подобного лечения [3, 4]. Именно поэтому в последнее десятилетие активно развивается междисциплинарная отрасль медицины, которая направлена на оценку исходного кардиального риска, своевременное выявление, мониторинг и лечение ССО, связанных с противоопухолевой терапией – кардиоонкология. Официально термин «кардиоонкология» был введен в 2016 году после публикации соответствующего Согласительного документа Европейским обществом кардиологов (ЕОК) об организации кардиоонкологических служб [3]. В последующие годы ЕОК было опубликовано еще несколько крупных Документов, касающихся описания и использования рекомендованных биомаркеров кардиотоксичности, инструментальной диагностики кардиотоксических эффектов и оценки исходного кардиоонкологического риска [6–8]. Используя вышеуказанные публикации и опыт отечественных ученых в 2021 году эксперты Российского кардиологического общества (РКО) выпустили Согласованное мнение по сердечно-сосудистой токсичности полихимиотерапии (ПХТ), которое стало первым российским регламентирующим документом для специалистов данной области [9]. И, наконец, август 2022 года ознаменовался выходом первых в истории медицины официальных клинических рекомендаций ЕОК по кардиоонкологии, которые содержат 272 новые рекомендации [10]. Данный документ явился результатом скрупулезного, доказательно обоснованного совместного труда ведущих кардиологов/кардиоонкологов, гематологов, радиологов и онкологов мира. С 2016 года кардиоонкология приобретает все большую научную и клиническую значимость: все обновленные с того времени рекомендации по другим направлениям содержат разделы, посвященные онкологическим больным.

В зарубежных странах уже многие годы существуют самостоятельные узкоспециализированные, документально регламентированные кардиоонкологические клиники, как правило, в составе крупных многопрофильных госпиталей. С другой стороны, в РФ кардиоонкология не является самостоятельной специальностью, а лишь разделом кардиологии в целом, что требует существенной работы в данном направлении для создания нормативно-правовой и административно-финансовой базы для деятельности подобных специализированных отделений.

В данной работе будут освещены наиболее актуальные, на наш взгляд, позиции первых в новейшей истории медицины рекомендаций по кардиоонкологии, а также спорные и нерешенные вопросы.

2. Основные принципы клинических рекомендаций. Определение

Исходно под термином «кардиотоксичность» понимали лишь нарушение систолической функции левого желудочка (ЛЖ), проявляющееся бессимптомным снижением фракции выброса ЛЖ или клинически значимой сердечной недостаточностью (СН). Однако на сегодняшний день ССО противоопухолевой терапии охватывают широкий спектр патологических проявлений, не ограничиваясь только лишь изменением насосной функции сердца: нарушения ритма/проводимости сердца, миокардит/перикардит, артериальная гипертензия, ускоренное развитие атеросклероза и нестабильность бляшек, ишемические события различных артериальных бассейнов, поражение микроциркуляторного русла, клапанного аппарата, тромбоэмболические состояния и т. д.

В ранее опубликованных Документах различных научных медицинских сообществ по кардиоонкологии приводились различные термины для описания и диагностики кардиотоксических осложнений ПХТ, что, в свою очередь, порождало различные подходы к верификации и лечению данного состояния. Первой попыткой обобщить и дать унифицированные определения разным вариантам кардиоваскулотоксичности явилась публикация в 2022 году Согласительного документа Международным обществом кардиоонкологов (IC-OS – International Cardio-Oncology Society) [11]. Рабочей группой было выделено 5 основных наиболее часто описываемых в литературе сердечно-сосудистых осложнений ПХТ:

- 1) систолическая дисфункция/сердечная недостаточность;
- 2) миокардит;
- 3) васкулотоксичность;
- 4) артериальная гипертония;
- 5) аритмии/удлинение интервала QTc.

Таким образом, данная публикация послужила одной из ключевых предпосылок к разработке и выпуску первых в истории медицины рекомендаций по кардиоонкологии.

Одной из главных задач, которые попытались решить авторы рекомендаций, явилась формулировка универсального определения кардиоваскулотоксичности ПХТ. Необходимо подчеркнуть, что в данной публикации для «кардиотоксичности» учеными были даны точные определения, подходы к лабораторно-инструментальной верификации состояния. Для понятия «васкулотоксичность», с учетом большого спектра ее проявлений, ни определение, ни методы диагностики, так и не были уточнены, что влечет за собой необходимость дальнейшего поиска и изучения.

Среди других важных нововведений в рекомендациях явились:

- а) персонализация подходов ведения, профилактики и динамического контроля состояния онкопациентов

- в зависимости от их исходного кардиоонкологического риска и планирующегося режима противоопухолевой терапии;
- б) четко прописанные протоколы непосредственного ведения и лечения ССО, развившихся во время специфической терапии;
- в) новая рекомендация по тактике ведения пациентов с раком молочной железы, получающих трастузумаб, у которых развилась асимптомная умеренная дисфункция сердца (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) 40–49%);
- г) четко структурированный алгоритм назначения антикоагулянтной терапии по поводу впервые развившегося пароксизма фибрилляции предсердий (ФП) или эпизода венозной тромбоэмболии (ВТЭ) во время противоопухолевого лечения;
- д) впервые подчеркнута высокая значимость отдаленного мониторинга за состоянием сердечно-сосудистой системы (ССС) у пациентов, переживших онкологическое заболевание: принципиально важным является близкий динамический контроль в течение первого года после окончания противоопухолевого лечения, а также дальнейшее пожизненное наблюдение;
- е) привлечено особое внимание к лицам, перенесшим онкологию в детском/подростковом возрасте.

Стоит отметить, что на протяжении всего руководства авторы неоднократно указывают на необходимость принятия решений по поводу прекращения/продолжения потенциально кардиоваскулотоксической терапии только на основании решения мультидисциплинарной команды (МДК), и только после оценки баланса «риск/польза» между эффективностью противоопухо-

Таблица 1. Кардиоваскулотоксические эффекты, связанные с противоопухолевой терапией, адаптировано из [10]

Дисфункция сердца, связанная с противоопухолевой терапией			
Симптомная дисфункция сердца (СН) ^{a, b}			
Очень тяжелая	Тяжелая	Умеренная	Легкая
СН, требующая инотропной поддержки, механической поддержки кровообращения или рассмотрения вопроса о трансплантации сердца	Госпитализация по поводу СН	Требуется амбулаторное усиление лекарственной терапии СН (в том числе диуретической)	Минимальные симптомы СН, не требующие усиления терапии
Асимптомная дисфункция сердца			
Тяжелая	Умеренная	Легкая	
de novo снижение ФВЛЖ < 40%	de novo снижение ФВЛЖ ≥ 10% до ФВЛЖ 40–49% ИЛИ de novo снижение ФВЛЖ < 10% до ФВЛЖ 40–49% И либо de novo относительное снижение GLS > 15% от исходного, либо de novo повышение биомаркеров	ФВЛЖ ≥ 50% И de novo относительное снижение GLS > 15% от исходного И/ИЛИ de novo повышение биомаркеров ^c	
Миокардиты, ассоциированные с ингибиторами иммунных контрольных точек			
Гистологический диагноз (ЭМБ)			
Мультифокальные воспалительные клеточные инфильтраты с очевидной «потерей» кардиомиоцитов при световой микроскопии			
Клинический диагноз ^d			
Повышение cTn (de novo или значительно отличающееся от исходного уровня) ^e + 1 большой или 2 малых критерия, после исключения ОКС и острого инфекционного миокардита на основании клинических данных ^f			
Большой критерий	Малые критерии		
МРТ-диагностика острого миокардита (модифицированные критерии Lake Louise) ^g	• Клинический синдром (включая любой из следующих: утомляемость, миалгии, боль в грудной клетке, диплопия, птоз, одышка, ортопноэ, отеки нижних конечностей, сердцебиение, предобморочное состояние/головокружение, обмороки, мышечная слабость, кардиогенный шок)		
	• Желудочковая аритмия (включая остановку сердца) и/или новое нарушение проводимости сердца		
	• Снижение систолической функции ЛЖ с регионарными нарушениями движения стенки или без них у больных без КМП-Такоцубо		
	• Другие иммуноопосредованные побочные эффекты, включая миоцит, миопатию, миоастению		
	• Неоднозначные данные МРТ-сердцаh		
Тяжесть миокардита			

- Фульминантный: гемодинамическая нестабильность; СН, требующая неинвазивной или инвазивной поддержки кровообращения; полная или высокой степени блокада сердца и/или жизнеугрожающие желудочковые аритмии
- Нефульминантный: симптоматические, но гемодинамически и электрофизиологически стабильные пациенты; а также случаи, диагностированные одновременно с другими иммуноопосредованными побочными явлениями. Пациенты могут иметь сниженную ФВЛЖ, но без признаков декомпенсации
- Стероид-резистентный: неразрешающийся или прогрессирующий миокардит (клиническое ухудшение или стойкое повышение тропонина после исключения других причин), несмотря на высокие дозы метилпреднизолона

Таблица 1 (продолжение). Кардиоваскулотоксические эффекты, связанные с противоопухолевой терапией, адаптировано из [10]

Выздоровление после миокардита

- Полное выздоровление: пациенты с полным исчезновением острых симптомов, нормализацией уровней биомаркеров и восстановлением ФВЛЖ после прекращения иммуносупрессивной терапии. МРТ может по-прежнему выявлять позднее накопление гадолиния или усиленный T1-сигнал вследствие фиброза, но данные за острый отек обязательно отсутствуют
- Выздоровление: продолжающееся улучшение клинических симптомов, признаков, уровней биомаркеров и параметров визуализации, но без полного исчезновения, при постепенном снижении доз иммуносупрессантов

Васкулотоксичность

Асимптомная	Симптомная
ИБС, атеросклеротические заболевания периферических артерий, атеросклероз сонных артерий, венозный и артериальный тромбозы, патологическая вазореактивность (периферическая, коронарная, микроваскулярная)	ОНМК, ТИА, инфаркт миокарда, ОКС, хронический коронарный синдром, заболевания периферических артерий, вазоспастическая стенокардия, микроваскулярная стенокардия, синдром Рейно

Артериальная гипертензия

Порог инициации антигипертензивной терапии до, во время и после ПХТ

- У пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском¹: систолическое АД ≥ 130 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 80 мм рт. ст.
У остальных пациентов: систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст.

Порог прекращения использования ПХТ

Систолическое АД ≥ 180 мм рт. ст. и/или диастолическое АД ≥ 110 мм рт. ст.

Гипертонический криз

(Очень высокое) повышение АД, ассоциированное с острым поражением органов-мишеней (сердце, сетчатка, головной мозг, почки и крупные артерии), требует экстренного снижения АД, чтобы ограничить дальнейшее их поражение

Аритмии

Удлинение QTc интервала – QTc (F) > 500 мс¹

Брадикардия

Наджелудочковая тахикардия

Желудочковые аритмии

Фибрилляция предсердий

^a На основании ФВЛЖ и диагностических биомаркеров (Рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической СН, 2021, ЕОК) [12].

^b Симптоматическая ДССПТ отражает СН – клинический синдром, состоящий из симптомов (одышка, отеки нижних конечностей, слабость), которые могут сопровождаться признаками (например, повышенное давление в яремных венах, хрипы в легких и периферические отеки), и традиционно подразделяется на отдельные типы на основе измерения ФВЛЖ: $\leq 40\%$ = СНнФВ; 41–49% = СНусФВ; $\geq 50\%$ = СНсФВ.

^c cTnI / cTnT > 99 -го перцентиля, BNP ≥ 35 пг / мл, NT-proBNP ≥ 125 пг / мл или новое значительное повышение по сравнению с исходным уровнем.

^d Клинический диагноз должен быть подтвержден с помощью МРТ сердца или ЭМБ, если это возможно и если это не препятствует лечению. Следует незамедлительно начать иммуносупрессивную терапию, ожидая результатов подтверждающих тестов у симптомных пациентов.

^e Можно использовать как тропонин I, так и тропонин T, однако клинические наблюдения позволяют предположить, что тропонин T может быть ложно повышен у пациентов с сопутствующим миоцитом и без миокардита.

^f Согласно местным протоколам.

^g МРТ диагностика: основана на обновленных критериях Lake Louise: T2-картирование + T1-картирование $\pm$ дополнительные критерии (T2-картирование: очаговое или диффузное усиление нативного T2-сигнала, или усиленный T2-сигнал; T1-картирование: очаговое или глобальное усиление нативного T1-сигнала, или очаговое или глобальное увеличение во внеклеточном объеме, или наличие позднего накопления гадолиния; дополнительные критерии: перикардит и/или очаговая или глобальная систолическая дисфункция левого желудочка).

^h Неоднозначные данные МРТ: соответствие некоторым, но не всем модифицированным критериям Lake Louise. Наличие критериев на основе T2 или T1 может подтвердить диагноз острого воспаления миокарда в соответствующем клиническом сценарии.

ⁱ SCORE2 (< 70 лет), SCORE2-OP (≥ 70 лет) или эквивалент. Стратификация сердечно-сосудистого риска: < 50 лет: низкий риск $< 2,5\%$, умеренный риск от $2,5\%$ до $< 7,5\%$, высокий риск $\geq 7,5\%$; 50–69 лет: низкий риск $< 5\%$; умеренный риск от 5% до $< 10\%$; высокий риск $\geq 10\%$; ≥ 70 лет: низкий риск $< 7,5\%$, умеренный риск от $7,5\%$ до $< 15\%$, высокий риск $\geq 15\%$.

^j QTc (F) 480–500 мс: устранить обратимые причины, свести к минимуму другие лекарства, удлиняющие интервал QT, тщательный мониторинг QTc (F). Рекомендуется коррекция по формуле Фредерика (QTcF = QT / $3\sqrt{RR}$).

АД – артериальное давление; ДССПТ – дисфункция сердца, связанная с противоопухолевой терапией; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КМП – кардиомиопатия; МРТ – магнитно-резонансная томография; ОКС – острый коронарный синдром; ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения; ПХТ – полихимиотерапия; СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса; СНусФВ – сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса; СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЭМБ – эндомикардиальная биопсия, BNP (B-type natriuretic peptide) – мозговой натрийуретический пептид; cTn – cardiac troponin (сердечный тропонин); GLS – global longitudinal strain (глобальная продольная деформация); NT-proBNP – N-концевой про-мозговой натрийуретический пептид; QTc (F) – скорректированный интервал QT по формуле Фредерика.

левого лечения и степени тяжести, типом кардиоваскулотоксического влияния.

Определение

Для широкого спектра неблагоприятных сердечно-сосудистых проявлений ПХТ авторы предлагают использовать несколько основных терминов:

1. В более широком понимании – «кардиоваскулотоксические эффекты, связанные с противоопухолевой терапией», включающие кардиомиопатию и СН, миокардит, сосудистые осложнения, артериальную гипертензию, аритмии, удлинение QT интервала, болезни перикарда и патологию клапанов сердца.
2. Непосредственно для признаков повреждения сердца, кардиомиопатии и СН рекомендовано использовать понятие «дисфункция сердца, связанная/ассоциированная с противоопухолевой терапией», поскольку оно охватывает широкий спектр возможных проявлений и указывает на этиологическую связь с онкологическим лечением, включающим ПХТ, таргетную и иммунную терапию, ЛТ (табл. 1).

3. Стратификация исходного кардиоонкологического риска

Для более точного прогнозирования вероятности развития ССО каждому онкологическому больному перед началом потенциально кардиоваскулотоксической ПХТ рекомендована стратификация сердечно-сосудистого риска (Класс IC) с определением исходного кардиоонкологического риска посредством использования специальных шкал (Класс IIaC). Авторы рекомендаций считают, что первичную оценку риска должен проводить лечащий врач-онколог/химиотерапевт с целью определения показаний/необходимости для специализированной консультации кардиоонколога. Однако в РФ на сегодняшний день оценка риска является прерогативой кардиологов, так как нет четких регламентирующих данный процесс документов.

На сегодняшний день наиболее распространенными, простыми и удобными в использовании являются шкалы оценки базового риска, разработанные HFA-ICOS (Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society) [8]. На данный момент созданы оценочные шкалы для 6 групп противоопухолевых препаратов: антрациклины, HER2-ингибиторы, ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (iVEGF), ингибиторы тирозинкиназы Абельсона 2-го, 3-го поколений (BCR-ABL TKI), ингибиторы протеасом/иммунномодуляторы, RAF и MEK ингибиторы. В каждую из шкал включена следующая опорная информация: наличие предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний (СН, кардиомиопатия, доказанная в прошлом кардиоваскулотоксичность, перенесенный инфаркт миокарда, патология клапанов, тромбозы/эм-

болии, аритмия), данные визуализации сердца (исходная ФВЛЖ), уровни биомаркеров (сTn I/T, BNP/NT-proBNP), наличие основных сердечно-сосудистых факторов риска (возраст, артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек (ХБП), дислипидемия, курение, ожирение), а также предшествующая химиолучевая терапия (АА, ЛТ на область средостения или левую половину грудной клетки). На основании суммы имеющихся у пациента параметров он распределяется в одну из четырех групп риска развития ССО: низкий риск, умеренный риск, высокий и очень высокий риски.

Для других 7 групп противоопухолевой терапии (фторпиримидины, ингибиторы тирозинкиназы Брутона, ингибиторы контрольных иммунных точек (ИИКТ), ингибиторы EGFR (Epidermal growth factor receptor), ЛТ, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, CAR-T терапия с целью оценки исходного сердечно-сосудистого риска, помимо выявления традиционных СС факторов риска, показано использование невалидизированных для онкологических пациентов калькуляторов (шкалы SMART [Second manifestations of arterial disease], ADVANCE [Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron-MR Controlled Evaluation], SCORE2 [Systematic Coronary Risk Estimation 2], SCORE2-OP [Systematic Coronary Risk Estimation 2 – Older Persons], ASCVD [Atherosclerotic Cardiovascular Disease], U-Prevent) [10].

Обобщенный подход к стратификации исходного кардиоонкологического риска и ведению онкологических больных представлен на рисунке 1.

Электрокардиография

Проведение исходно ЭКГ рекомендовано всем онкологическим пациентам до начала противоопухолевой терапии, а также непосредственно во время и после окончания лечения (Класс IC). Более частый контроль показан при использовании препаратов, удлиняющих QTc интервал, провоцирующих нарушения ритма и проводимости сердца (BCR-ABL TKI, MEK- и RAF-ингибиторы, ИИКТ) [13].

Биомаркеры

В актуальных рекомендациях существенно возросла значимость необходимости определения уровня доказанных биомаркеров кардиотоксичности (сTn I/T, BNP/NT-proBNP). Если в предыдущих Документах их рекомендовали оценивать опционально, у избранных групп пациентов, то сейчас – «исходная оценка показана всем онкологическим больным при условии, что динамика уровней биомаркеров будет отслежена и в ходе лечения для верификации дисфункции сердца, связанной с терапией рака». Повышение уровней биомаркеров на-

прямую влияет на тактику назначения кардиопротективной терапии (старт препаратов при высоких уровнях сTn и/или BNP/NT-proBNP, даже при нормальной ФВЛЖ) (Класс IIa) [10, 14].

Визуализирующие методы

Одним из главных инструментов диагностики кардиотоксических осложнений, с учетом стандартизированного определения «дисфункции сердца, связанной с противоопухолевой терапией», является классическая трансторакальная Эхокардиография (Класс IC). Следует учитывать, что стандартная ЭхоКГ с 2D оценкой систолической функции левого желудочка обладает низкой чувствительностью. «Золотым стандартом» в настоящее время считается 3D ЭхоКГ с оценкой ФВЛЖ (Класс IB), а также speckle-tracking с оценкой глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS) (Класс IC). При невозможности и/или неинформативности ЭхоКГ в качестве метода диагностики следует рассмотреть МРТ сердца (Класс IIaC).

Рекомендации строго указывают на необходимость проведения ЭхоКГ всем онкопациентам групп высокого и очень высокого риска развития кардиоваскулотоксических осложнений до, во время и после окончания лечения.

4. Стратегии профилактики и мониторинга кардиоваскулотоксических осложнений противоопухолевой терапии

В отношении кардиоонкологического риска важно отметить, что данный суммарный параметр не является постоянным и может меняться в зависимости от типа и стадии рака, комбинации противоопухолевых препаратов, их суммарной введенной дозы, сопутствующих заболеваний. Эксперты рекомендуют оценивать риск не только исходно, но и повторно в динамике, особенно если запланировано изменение схемы противоопухолевого лечения.

Как известно, патогенетически сердечно-сосудистые и онкологические заболевания во многом объединены общими модифицируемыми и немодифицируемыми факторами риска [3, 15]. Строгая их коррекция, а также поддержание адекватного уровня физической активности (согласно толерантности пациента) показаны до, во время и после специфического лечения (Класс IC). Всем онкопациентам показано применение первичной либо вторичной стратегий профилактики сердечно-сосудистых осложнений ПХТ (рис. 2). В рамках первичной профилактики назначение нейрогуморальных модуляторов (иАПФ или БРА, β-адреноблокаторов (БАБ), АМКР), а также статинов может быть рекомендовано пациентам групп высокого и очень высокого риска, запланированных к получению АА и/или HER2-ингибитор (Класс IIaB), таргетной терапии и другой ПХТ (Класс IIaC). С целью

Рисунок 1. Обобщенный подход к стратификации исходного риска и ведению онкологических пациентов, адаптировано из [10]

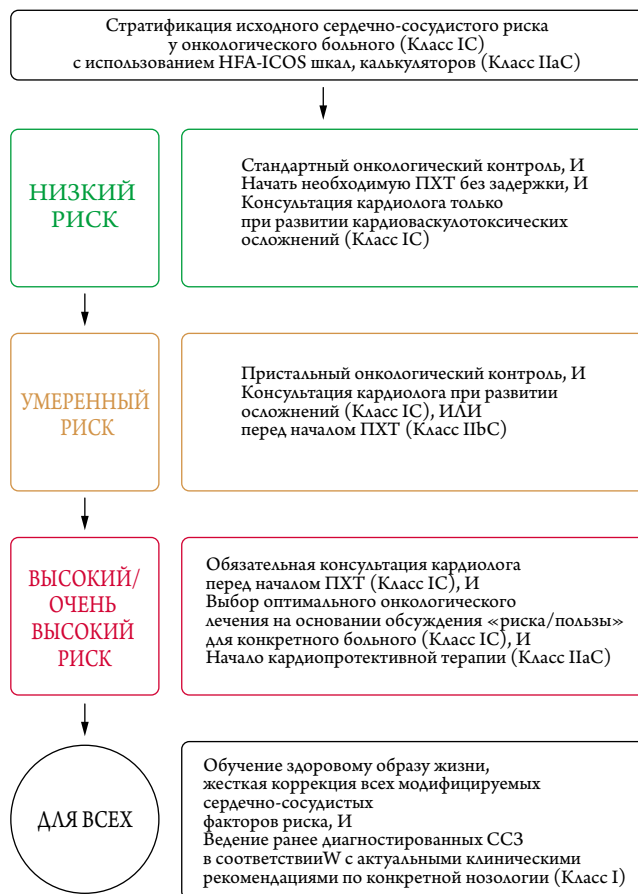


Рисунок 2. Стратегии профилактики и коррекции кардиоваскулотоксичности, адаптировано из [10]



БАБ – бета-блокаторы; БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина 2; иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ЕОК – Европейское общество кардиологов; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

снижения антрациклин-индуцированной кардиотоксичности обоснованы редукция дозы и времени инфузии, использование дексразоксана и липосомальных форм препарата, только лишь у взрослых больных высокого и очень высокого риска. На сегодняшний день в России доступен лишь липосомальный доксорубин. Ведение онкопациентов в рамках вторичной профилактики ССО ПХТ сводится к управлению известными сердечно-сосудистыми заболеваниями на основе соответствующих актуальных клинических рекомендаций по конкретной нозологии до, во время и после специфического лечения (Класс IC).

В новых рекомендациях впервые четко определено, какие лабораторно-инструментальные параметры и с какой периодичностью должны быть проконтролированы в зависимости от исходного кардиоонкологического риска и варианта/режима противоопухолевой терапии. Авторами предложены соответствующие протоколы мониторинга сердечно-сосудистого статуса во время лечения для следующих групп препаратов: АА, HER2-ингибиторы, фторпиримидины, iVEGF (моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназ), ингибиторы тирозинкиназ 2-го и 3-го поколений BCR-ABL, ингибиторы тирозинкиназы Брутона, ингибиторы протеасом (+ другие препараты для лечения множественной миеломы – алкилирующие агенты, иммуномодуляторы, моноклональные антитела), RAF- и MEK-ингибиторы, ИИКТ, андроген-депривационная терапия рака простаты, гормональная терапия рака молочных желез, ингибиторы CDK 4/6 (Cyclin-dependent kinase 4/6), ингибиторы киназы анапластической лимфомы, ингибиторы EGFR, CAR-T терапия, ЛТ, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, а также другие противоопухолевые препараты (циклофосфамид, группа платины, ифосфамид, таксаны).

Например, при антрациклинсодержащей терапии всем больным исходно показано проведение ЭКГ + ЭхоКГ + уровень биомаркеров. В процессе терапии пациентам низкого и среднего риска контроль биомаркеров показан каждые 2 цикла, Эхо-КГ через 4 курса и спустя 12 месяцев после окончания лечения; пациентам высокого и очень высокого риска – биомаркеры перед каждым очередным введением, ЭхоКГ через 2, 4, 6 курсов и 3, 12 месяцев после завершения терапии.

Больным всех групп риска, планирующим HER2-терапию, рекомендован тщательный контроль за состоянием CCC (ЭКГ, биомаркеры, ЭхоКГ) исходно и далее каждые 3 месяца в течение года приема препарата, в том числе и через 12 месяцев после окончания терапии.

Перед назначением препаратов фторпиримидинового ряда (5-фторурацил, капецитабин) в группах больных высокого и очень высокого риска (на основе результатов шкал SCORE2/SCORE2-OP) необходимо провести

скрининг на наличие коронарной патологии (нагрузочные тесты, стресс-ЭХО, КТ-коронарография).

На фоне терапии iVEGF всем пациентам показан строгий постоянный контроль артериального давления, продолжительности интервала QTc по данным ЭКГ; в группах среднего кардиоонкологического риска биомаркеры и ЭхоКГ оцениваются каждые 4 месяца лечения в течение первого года, высокого/очень высокого риска – каждые 3 месяца, и далее – каждые 6–12 месяцев у всех больных.

Отдельного внимания заслуживают пациенты, которым планируется проведение ЛТ, захватывающей область сердца (рак левой молочной железы, рак легкого, Ходжкинская и неходжкинские лимфомы). Согласно мнениям экспертов и данным исследований, «безопасной» для сердца дозы облучения не существует. Также как и не существует специфических профилактических мер (например, кардиопротективных препаратов) для снижения риска развития неблагоприятных событий. С учетом доказанного влияния традиционных сердечно-сосудистых факторов риска на частоту развития побочных эффектов ЛТ показана строгая коррекция всех модифицируемых факторов риска у всех пациентов до и после терапии, а также пожизненное наблюдение с учетом высокой частоты развития отдаленных последствий через многие годы.

5. Верификация и ведение кардиоваскулотоксических осложнений на фоне противоопухолевой терапии

При развитии любого варианта сердечно-сосудистой токсичности ПХТ показано обсуждение больного МДК с целью определения дальнейшей тактики ведения, лечения и возможности продолжения специфического противоопухолевого лечения.

5.1. Дисфункция сердца, связанная с противоопухолевой терапией

5.1.1. Антрациклин-индуцированная дисфункция сердца

Известно, что препараты из группы АА часто приводят к развитию кардиоваскулотоксичности – до 48% случаев [3]. Наиболее характерным является развитие асимптомной систолической дисфункции и симптоматической СН (табл. 1). Диагноз устанавливают на основе жалоб, клинической картины, данных визуализации сердца и/или повышения уровня биомаркеров кардиотоксичности. В случае развития очень тяжелой/тяжелой симптомной СН рекомендуется прекратить использование АА; умеренная СН требует временного прекращения курса (Класс IC). У пациентов с легкими симптомами СН МДК может принять решение о продолжении использования АА (Класс IC).

Таблица 2. Противоопухолевая терапия, высоко ассоциированная с развитием острых форм ИБС. Адаптировано из [10]

Ускоренное развитие атеросклероза, нестабильность атеросклеротической бляшки, разрыв	Андрогенная депривационная терапия, ИИКТ, нилотиниб, понатиниб, ЛТ, iVEGF
Вазоспазм	Блеомицин, фторпиримидины, таксаны, iVEGF, алкалоиды винки
Коронарный тромбоз	Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид), эрлотиниб, ИИКТ, леналидомид, талидомид, моноклональные антитела (iVEGF, анти-CD20), нилотиниб, препараты платины, ингибиторы протеасом, понатиниб и др.

iVEGF (Vascular endothelial growth factor inhibitors) – блокаторы фактора роста эндотелия сосудов;
ИИКТ – ингибиторы иммунных контрольных точек.

При умеренной и тяжелой асимптоматической дисфункции также рекомендовано временное приостановление курсов ПХТ (Класс IC). Больные с легкой асимптомной дисфункцией продолжают химиотерапию с частым контролем за состоянием CCC (биомаркеры, GLS) (Класс IC).

Всем пациентам с подтвержденной симптомной СН и умеренной/тяжелой асимптомной дисфункцией миокарда абсолютно показано проведение полноценного лечения согласно соответствующим актуальным рекомендациям ЕОК по сердечной недостаточности 2021 (иАПФ/БРА, сакубитрил/валсартан, БАБ, АМКР, iSGLT2 с титрованием доз до максимально переносимых (Класс IB)) [10, 12, 16].

5.1.2. HER2-индуцированная дисфункция сердца

Химиотерапия таргетными анти-HER2-препаратами также может способствовать развитию симптоматической и асимптоматической дисфункции сердца у 15–20% пациентов. Рекомендуется прерывание ПХТ у пациентов с развившейся симптомной СН от умеренной до очень тяжелой и тяжелой асимптомной (Класс IC). Во всех указанных случаях необходимо проведение соответствующей терапии СН согласно актуальным клиническим рекомендациями (Класс IB).

Впервые авторами была дана новая стратегия ведения больного при асимптомном умеренном снижении ФВЖ до уровня 40–49%: разрешено продолжение анти-HER2-терапии при тщательном кардиомониторинге и на фоне максимальной кардиопротективной терапии (Класс IIaB).

5.1.3. Миокардит, ассоциированный с ингибиторами иммунных контрольных точек и невоспалительная систолическая дисфункция

Наиболее частыми осложнениями использования ИИКТ являются миокардит (отношение шансов (ОШ) 4,42), дислипидемия (ОШ 3,68), острый коронарный синдром (ОКС), васкулит, перикардит/гидроперикард, инсульт и др. [17]. ИИКТ-индуцированный миокардит следует заподозрить при развитии у пациентов клинических симптомов, повышении уровня тропонина и новых изменений на ЭКГ (нарушения ритма и проводимости

сердца). Для верификации диагноза «ИИКТ-индуцированный миокардит» необходимо исключить другие возможные причины развития состояния/жалоб (табл. 1).

При подтверждении миокардита введение иммунотерапии прекращают, пациента госпитализируют в стационар (Класс IC). Лечение осложнения сводится к раннему началу высоких доз метилпреднизолона (500–1000 мг внутривенно) с последующим переходом на пероральный прием преднизолона в периоде восстановления (Класс IC; IIaC). Если клинические проявления сохраняются в течение трех дней и более, состояние расценивается как стероид-устойчивый миокардит, показан переход ко второй линии иммуносупрессивной терапии (мофетил микофенолат, анти-CD3, иммуноглобулины, плазмаферез, тоцилизумаб, абатацепт, алемтузумаб и тофацитиниб).

Лечение перикардита, ассоциированного с иммунотерапией, следует проводить преднизолоном в комбинации с колхицином (Класс IC).

5.2 Ишемическая болезнь сердца

5.2.1. Острый коронарный синдром

Онкобольные входят в группу высокого риска развития ишемической болезни сердца (ИБС). Это объясняется сходными факторами риска, наличием провоспалительной и протромбогенной активности основного заболевания, использованием препаратов определенных групп (табл. 2). Диагностика ИБС у таких пациентов зачастую затруднена вследствие атипичной или маскированной клинической симптоматики.

В случае развития ОКС рекомендовано временное прекращение ПХТ, рассмотрение индивидуальной тактики ведения пациента МДК с учетом онкологического статуса, включая изменения периферической крови (анемия, тромбоцитопения, лейкопения), прогноза и предпочтений пациента.

Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) рассматривается как безопасная манипуляция у онкологических пациентов [18, 19]. Инвазивная стратегия лечения ОКС с подъемом сегмента ST и ОКС без подъема сегмента ST высокого риска (кардиогенный шок, отек легких, желудочковые аритмии) рекомендована при ожидаемой продолжительности жизни ≥ 6 месяцев (Класс IB), пред-

почтение следует отдавать покрытым стентам третьего поколения из-за меньшего риска внутривенного тромбоза. После стентирования предпочтительной антитромбоцитарной стратегией является двойная антиагрегантная терапия (ДААТ) продолжительностью 1–3 месяца. При этом аспирин не рекомендован только при снижении уровня тромбоцитов ниже 10000, клопидогрел – менее 30000, прасутгрел и тикагрелор – менее 50000. У онкобольных с низкой ожидаемой продолжительностью жизни (<6 мес.) и/или очень высоким риском кровотечения показано предпочтительно консервативное ведение (Класс IIaC).

После ОКС рекомендуется пересмотреть схемы противоопухолевого лечения, прекратить прием любых препаратов, ассоциированных с развитием тромбозов и острого инфаркта миокарда (ОИМ). Противоопухолевая терапия, не ассоциированная с развитием ОИМ, может быть возобновлена после стабилизации состояния пациента и завершения реваскуляризации, но не ранее, чем через 1 месяц после события [10].

5.2.2. Хронические формы ИБС

Использование некоторых групп противоопухолевых препаратов способствует ускоренному развитию атеросклероза, хронических форм ИБС (например, стабильной стенокардии). Среди подобных препаратов: 5-фторурацил, капецитабин, препараты платины, iVEGF моноклональные антитела и ингибиторы тирозинкиназ, нилотиниб, понатиниб, иммунотерапия. У больных, развивших клинику стенокардии без лабораторно-инструментальных признаков повреждения миокарда, рекомендован тщательный кардиомониторинг, строгая модификация сердечно-сосудистых факторов риска, ведение в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронических форм ИБС [20, 21].

5.3. Нарушения ритма сердца

5.3.1. Фибрилляция предсердий

Наличие злокачественного новообразования значительно ассоциировано с риском развития ФП, степень риска варьирует в зависимости от типа, локализации и распространенности опухолевого процесса. С другой стороны, большинство групп химиотерапевтических препаратов увеличивают вероятность развития ФП (АА, антиметаболиты, ИИКТ, ингибиторы тирозинкиназ, ингибиторы протеасом и др.). Онкологические пациенты имеют в 2 раза большую вероятность развития ФП, чем лица общей популяции. В процессе ПХТ нарушение ритма сердца встречается от 2 до 16% случаев в зависимости от совокупности факторов риска [3]. В основе механизмов-провокаторов аритмии у онкобольных обсуждаются повышенные уровни провоспалительных цитокинов

(интерлейкины 1, 6, С-реактивный белок, фактор некроза опухолей α и др.), вазоактивных пептидов, а также активация РААС и симпатической нервной системы [22], что может способствовать развитию/усугублению миопатии левого предсердия (ЛП).

ФП de novo или увеличение частоты пароксизмов у онкологических пациентов, в том числе на фоне специфической терапии, ассоциировано с повышением риска развития тромбоэмболических осложнений (ТЭО), инсульта, СН, а также увеличением риска смерти от всех причин, при этом в большей степени, чем в популяции, вследствие активного протромбогенного статуса онкопатологии. Ведение таких больных должно проходить под строгим контролем МДК согласно актуальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ФП [23, 24]. У онкопациентов предпочтительнее стратегия контроля частоты с помощью БАБ, в сравнении со стратегией контроля ритма (Класс IIaC). При принятии решения о назначении антикоагулянтов пациентам с активным раком следует учитывать повышенный риск тромбоза и/или кровотечения, а также другие показатели прогнозирования риска, используемые для общей популяции пациентов с ФП без онкопроцесса. Для оценки риска кровотечения может быть использована шкала HAS-BLED, для оценки риска ТЭО – CHA2DS2-VASc (Класс IIaC). Стоит отметить, что обе шкалы официально не валидизированы для пациентов с онкозаболеванием. Длительная антикоагулянтная терапия рекомендована онкологическим пациентом с ФП, имеющим ≥ 2 баллов (мужчины) и ≥ 3 баллов (женщины) по шкале CHA2DS2-VASc. Для профилактики ТЭО у пациентов без высокого риска кровотечения и тяжелой почечной дисфункции предпочтительнее использование прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), а не низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и антагонистов витамина К (кроме пациентов с механическими клапанами сердца или митральным стенозом средней и тяжелой степени) (Класс IIaB). В случае невозможности назначения антикоагулянтной терапии и ожидаемой продолжительности жизни больного >12 месяцев показано проведение окклюзии ушка ЛП (Класс IIbC).

Необходимо принимать во внимание, что ни наличие, ни риск развития ФП не являются противопоказанием к началу/продолжению противоопухолевого лечения.

5.3.2. Удлинение интервала QTc и желудочковые аритмии

Удлинение QTc свыше ≥ 500 мс связано с 3-кратным повышением риска развития тахикардии Torsade de pointes. Ведение таких больных должно проходить под строгим контролем МДК согласно актуальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению желудочковых аритмий [25, 26]. Удлинение QTc до указанного уровня на фоне противоопухолевой терапии на-

блюдается редко, чаще встречаются значения интервала ≥ 480 мс, что требует более тщательного мониторинга за состоянием пациента.

Прекращение ПХТ рекомендуется при развитии пируэтной тахикардии, устойчивой желудочковой тахикардии у пациентов с бессимптомным удлинением интервала QTc ≥ 500 мс. При продолжительности QTc 480–500 мс в ряде случаев возможно продолжение прежних схем лечения, но только на фоне еженедельного контроля ЭКГ, электролитов крови. Целевые значения электролитов у таких больных: калий более 4 ммоль/л, магний более 1,1 ммоль/л, нормальные значения скорректированного по альбумину кальция. Окончательное решение о прекращении/продолжении/возобновлении противоопухолевой терапии, ассоциированной с удлинением QTc, выборе альтернативной схемы лечения принимает команда специалистов (Класс IC).

5.4. Артериальная гипертензия

Причиной развития артериальной гипертензии (АГ) de novo или выраженной дестабилизации уже существующей АГ может послужить ряд противоопухолевых препаратов: iVEGF, ингибиторы тирозинкиназ 2-го, 3-го поколений BCR-ABL, бригатиноб, ибрутиноб, фторпиримидины, цисплатин, абиратерон, бикалутамид, энзалутамид и др.), а также глюкокортикостероиды, нестероидные анальгетики. Дополнительно риск развития АГ увеличивается при наличии у пациента других факторов риска, включающих стресс, болевой синдром, чрезмерное употребление алкоголя, нарушение функции почек, апноэ во сне, ожирение и снижение физической активности.

Показанием к временному прекращению специфической противоопухолевой терапии является развитие тяжелой АГ (САД ≥ 180 мм рт. ст. или ДАД ≥ 110 мм рт. ст.). В дальнейшем МДК должна рассмотреть и оценить соотношение баланса «риск/польза» между онкозаболеванием и СС-патологией, принять решение о возможности продолжения лечения, снижения доз проводимой противоопухолевой терапии. Возобновление терапии возможно при достижении контролируемой АГ до значений САД < 160 мм рт. ст. и ДАД < 100 мм рт. ст. С целью коррекции АГ рекомендована стартовая комбинированная терапия, включающая иАПФ/БРА и дигидропиридиновые блокаторы Са-каналов (Класс IC). При недостижении целевых значений АД добавляют БАБ, спиронолактон, нитраты, гидралазин. Целевые значения АД во время ПХТ составляют: для большинства лиц < 140 и < 90 мм рт. ст. для САД и ДАД, соответственно (Класс IC); у отдельных бессимптомных пациентов с метастатическим раком – САД 140–160 мм рт. ст. и ДАД 90–100 мм рт. ст. (Класс IIbC). Применение дилтиазе-

ма и верапамила у онкобольных не рекомендовано ввиду большого количества неблагоприятных межлекарственных взаимодействий (Класс IIIС) [10].

5.5. Тромбозы и тромбоэмболия

Онкоассоциированные тромбозы (связанные со злокачественным новообразованием и его лечением) включают в себя венозную и артериальную тромбоэмболию. Онкологические больные имеют 5-кратно повышенный риск развития ВТЭ, а онкоассоциированные тромбозы составляют до 30% случаев от всех ВТЭ [27]. Основными причинами их развития служат протромботический статус опухоли, выраженные протромботические свойства некоторых противоопухолевых методов лечения, а также известные пациент-ассоциированные факторы риска (возраст, женский пол, генетическая предрасположенность, заместительная гормональная терапия, сопутствующие заболевания). Пациенты с симптомами или признаками ВТЭ должны быть обследованы в срочном порядке согласно стандартному протоколу для верификации тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [28–30].

Для прогнозирования риска вероятности будущего развития ВТЭ у онкологических пациентов возможно использование шкалы Khorana, которую целесообразно применять у больных при солидных опухолях и лимфомах перед началом курса ПХТ с целью определения показаний для профилактической антикоагулянтной терапии [31]. Более обобщенной/расширенной шкалой оценки рисков ВТЭ и кровотечений в актуальных рекомендациях представлена шкала TVIP (тромбоэмболический риск, риск кровотечений, лекарственные взаимодействия, пожелания пациента) [32].

Согласно данным крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) и мета-анализов НМГ снижают риск рецидива онкоассоциированных ВТЭ на 40% по сравнению с антагонистами витамина К [33, 34]. По данным других исследований показано, что ПО-АК не уступают НМГ (далтепарину) в снижении риска рецидива ВТЭ у онкопациентов [35–37]. С учетом полученных результатов апиксабан, эдоксабан и ривароксабан рекомендованы в качестве лечения ВТЭ (ТГВ, ТЭЛА) у онкологических больных при отсутствии противопоказаний (неоперабельные новообразования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) или мочеполовой системы, недавние кровотечения в анамнезе или менее 7 дней после большой операции, тромбоцитопения < 50000 /мкл, ХБП 5ст (клиренс креатинина < 15 мл/мин/1,73 м²) (Класс IA). С тем же уровнем доказательности рекомендованы НМГ в качестве лечения ВТЭ у пациентов с онкологией, только при уровне тромбоцитов более 50000/мкл. В случае тромбоцито-

пении 25–50 тыс./мкл возможно применение половинных доз НМГ. Оптимальная продолжительность антикоагулянтной терапии составляет 6 мес. и может быть пролонгирована у избранных групп пациентов [10].

В других подразделах актуальных рекомендаций авторы также представляют стратегию ведения пациентов при развитии у них таких кардиоваскулотоксических осложнений противоопухолевого лечения, как значимой патологии клапанного аппарата сердца, кровотечений, заболеваний периферических артерий/патологической гиперреактивности сосудов, легочной гипертензии, болезней перикарда (перикардит, гидроперикард) [10].

6. Окончание противоопухолевого лечения и отдаленный мониторинг

Сердечно-сосудистый мониторинг после окончания потенциально кардиоваскулотоксической ПХТ при отсутствии развития ССО во время лечения включает наблюдение за больным в течение 12 месяцев после последнего введения препарата, обязательное их обучение [10]. У асимптомных пациентов с высоким/очень высоким сердечно-сосудистым риском параметры ЭхоКГ и уровень биомаркеров следует оценивать в динамике через 3 и 12 месяцев после окончания лечения (Класс IB), у лиц умеренного/низкого риска – через 12 месяцев (Класс IIaB; IIbC, соответственно). В дальнейшем визуализацию сердца рекомендовано проводить через 3 года и далее каждые 5 лет. Таким образом, наблюдение за данной когортой пациентов должно быть пожизненным. Ряду пациентов с плохой переносимостью физических нагрузок в течение 12 месяцев после завершения терапии онкопатологии при отсутствии изменений на ЭКГ и нормальных уровнях биомаркеров показано выполнение стресс-ЭхоКГ или эргоспирометрии (Класс IIbC).

В новых рекомендациях отдельная глава посвящена аспектам отдаленного мониторинга за взрослыми пациентами, перенесшими онкологическое заболевание в детстве и подростковом возрасте, и коррекции хронических ССО у этих лиц. Наиболее часто эти больные были лечены курсами АА, митоксантрона, АТ (в случае нахождения сердца в зоне лучевой нагрузки) и, как следствие, имеют повышенный риск развития СН, патологии клапанов, перикарда, ИБС, аритмий [38, 39].

Всем взрослым пациентам рекомендована ежегодная клиническая оценка сердечно-сосудистого статуса, включая проведение ЭКГ, определение уровней натрийуретических пептидов, риска ССО (калькуляторы SCORE2, SCORE2-OP), модификация факторов риска и коррекция ССЗ. Лицам, перенесшим АТ, показаны дополнительные методы обследования. Так, следует рассмотреть неинвазивный скрининг на наличие патологии

коронарных артерий (стресс-ЭхоКГ, КТ-ангиография, МРТ сердца и др.) каждые 5–10 лет у асимптомных пациентов, которые подверглись лучевой нагрузке >15 Гр, начиная с 5-го года после завершения лечения. Если лучевой нагрузке были подвержены области головы/шеи, следует проводить УЗИ брахиоцефальных артерий каждые 5–10 лет, начиная с 5-го года. Подобный подход следует рассмотреть и в отношении вовлечения почечных артерий, если АТ проводилась на область брюшной полости и малого таза [10].

Впервые также в рекомендациях утверждены протоколы контроля за состоянием ССС у беременных женщин, как у переживших рак, так и с активным онкопроцессом и лечением во время беременности.

Заключение

Кардиоонкология – активно развивающаяся субспециальность кардиологии и клинической медицины в целом, привлекающая внимание мирового научного сообщества, что отражается в формировании национальных и международных рабочих групп, сообществ, ассоциаций. Предыдущие годы стали прорывными для данного направления, проводятся многочисленные рандомизированные клинические исследования с участием больших выборок пациентов, опубликован ряд определяющих нормативных Документов. Все это стало важной предпосылкой для представления осенью 2022 года первых в мире официальных клинических рекомендаций ЕОК по кардиоонкологии. В текущем 2023 году планируется публикация адаптации данных рекомендаций для специалистов РФ под эгидой Совета по кардиоонкологии Российского общества кардиологов. В России очевидным сегодня является высокая потребность не только в создании клинических рекомендаций, но также ряда правовых нормативных документов, которые позволили бы:

- выделить «кардиоонкологию» как самостоятельную специальность с соответствующими программами повышения квалификации и аккредитации;
- повысить информированность врачей онкологического профиля о возможностях «кардиоонкологии» посредством организации образовательных узкопрофильных школ;
- регламентировать работу кардиоонкологических служб в условиях стационаров на основе взаимодействия мультидисциплинарной команды для улучшения оказания медицинской помощи данным пациентам на всех этапах противоопухолевого лечения;
- создавать кардиоонкологические кабинеты на этапе амбулаторной помощи населению;
- определять каналы финансирования пациентов по профилю «кардиоонкология», их маршрутизацию, преемственность между различными лечебными учреждениями;

- повысить информированность населения в рамках создания обучающих школ для пациентов, профилактических и мониторинговых программ;
- проводить клинические исследования, создавать эпидемиологические регистры, единые цифровые базы данных с общероссийским доступом.

Для реализации вышеуказанных задач и становления кардиоонкологии в России, как самостоятельной клинической специальности, необходимо слаженное

и долгосрочное взаимодействие специализированных медицинских сообществ, государственных структур, органов управления с целью улучшения качества жизни и выживаемости данной полиморбидной, зачастую прогностически неблагоприятной когорты пациентов.

Конфликтов интересов не заявлен.

Статья поступила 26.02.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ritchie H, Spooner F, Roser M. Causes of death. Our World in Data. 2018; [Av. at: <https://ourworldindata.org/causes-of-death>]
2. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *The Lancet*. 2018;391(10125):1023–75. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3
3. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
4. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2012;23(Suppl 7):vii155–166. DOI: 10.1093/annonc/mds293
5. Saleh Y, Abdelkarim O, Herzallah K, Abela GS. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of action, incidence, risk factors, prevention, and treatment. *Heart Failure Reviews*. 2021;26(5):1159–73. DOI: 10.1007/s10741-020-09968-2
6. Pudit R, Mueller C, Čelutkienė J, Henriksen PA, Lenihan D, Dent S 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. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(11):1966–83. DOI: 10.1002/ehjhf.2017
7. Čelutkienė J, Pudit R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J 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 of the European Society of Cardiology (ESC). *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(9):1504–24. DOI: 10.1002/ehjhf.1957
8. Lyon AR, Dent S, Stanway S, Earl H, Brezden-Masley C, Cohen-Solal A et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22(11):1945–60. DOI: 10.1002/ehjhf.1920
9. Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., Shupenina E.Yu., Ballyuzek M.F., Barinova I.V. et al. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anti-cancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):152–233. [Russian: Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллюзек М.Ф., Барина И.В. и др. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. Российский кардиологический журнал. 2021;26(9):152–233]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4703
10. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal*. 2022;43(41):4229–361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244
11. Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, Barac A, Blaes A, Cardinale D et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *European Heart Journal*. 2022;43(4):280–99. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab674
12. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
13. Salem J-E, Nguyen LS, Moslehi JJ, Ederhy S, Lebrun-Vignes B, Roden DM et al. Anticancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: a World Health Organization pharmacovigilance study. *European Heart Journal*. 2021;42(38):3915–28. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab362
14. Zaha VG, Hayek SS, Alexander KM, Beckie TM, Hundley WG, Kondapalli L et al. Future Perspectives of Cardiovascular Biomarker Utilization in Cancer Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(25):e551–63. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001032
15. Ameri P, Canepa M, Anker MS, Belenkov Y, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A et al. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(5):879–87. DOI: 10.1002/ehjhf.1165
16. Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311–74. [Russian: Терещенко С.Н. Галявич А.С., Ускач Т.М., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):311–74]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
17. Dolladille C, Akroun J, Morice P-M, Domp Martin A, Ezine E, Sassi M et al. Cardiovascular immunotoxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a safety meta-analysis. *European Heart Journal*. 2021;42(48):4964–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab618
18. Mohamed MO, Van Spall HGC, Kontopantelis E, Alkhouli M, Barac A, Elgendy IY et al. Effect of primary percutaneous coronary intervention on in-hospital outcomes among active cancer patients presenting with ST-elevation myocardial infarction: a propensity score matching analysis. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. 2021;10(8):829–39. DOI: 10.1093/ehjacc/zaaa032
19. Gevaert SA, Halvorsen S, Sinnaeve PR, Sambola A, Gulati G, Lancellotti P et al. Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease: a Consensus Document

- of the Acute CardioVascular Care (ACVC) association and the ESC council of Cardio-Oncology—Part 1: acute coronary syndromes and acute pericardial diseases. *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*. 2021;10(8):947–59. DOI: 10.1093/ehjacc/zuab056
20. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
 21. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boshchenko A.A., Ruda M.Ya., Akchurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):201–50. [Russian: Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Каштап В.В., Бощенко А.А., Руда М.Я., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):201–50]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
 22. Salakheeva E.Yu., Sokolova I.Ya., Lyapidevskaya O.V., Zhdanov K.A., Tsatsurova S.A., Kanevskiy N.I. et al. Left Atrium Involvement in Lymphoma Patients: Single Center Observational Study. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(4):385–92. [Russian: Салахеева Е.Ю., Соколова И.Я., Ляпидевская О.В., Жбанов К.А., Цацурова С.А., Каневский Н.И. и др. Оценка структуры и функции левого предсердия у больных лимфопролиферативными заболеваниями на фоне проведения полихимиотерапии: одноцентровое наблюдательное исследование. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(4):385–92]. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-08-02
 23. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
 24. Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu., Golitsyn S.P., Golukhova E.Z., Gorev M.V. et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):190–260. [Russian: Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю., Голицын С.П., Голухова Е.З., Горев М.В. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):190–260]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594
 25. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2022;43(40):3997–4126. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262
 26. Lebedev D.S., Mikhailov E.N., Neminschiy N.M., Golukhova E.Z., Babokin V.E., Bereznitskaya V.V. et al. Ventricular arrhythmias. Ventricular tachycardias and sudden cardiac death. 2020 Clinical guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):128–89. [Russian: Лебедев Д.С., Михайлов Е.Н., Неминущий Н.М., Голухова Е.З., Бабочкин В.Е., Березницкая В.В. и др. Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):128–89]. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4600
 27. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, Murabito JM, Maggioni JW, O'Donnell CJ. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thrombosis Research*. 2016;145:27–33. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.06.033
 28. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *European Heart Journal*. 2019;41(4):543–603. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405
 29. Mazzolai L, Ageno W, Alatri A, Bauersachs R, Becattini C, Brodman M et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2022;29(8):1248–63. DOI: 10.1093/eurjpc/zwab088
 30. Somonova O.V., Antukh E.A., Vardanyan A.V., Gromova E.G., Dolgushin B.I., Elizanova A.L. et al. Practical recommendations for the prevention and treatment of thromboembolic complications in cancer patients. *Malignant tumours*. 2021;11(3s2-2):145–55. [Russian: Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В., Громова Е.Г., Долгушин Б.И., Елизарова А.Л. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоземболических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2021;11(3s2-2):145–55]. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-47
 31. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, Lee AY, Arcelus JJ, Balaban EP et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(17):2189–204. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.1118
 32. Farmakis D. Anticoagulation for atrial fibrillation in active cancer: what the cardiologists think. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021;28(6):608–10. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa087
 33. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcier B, Gruel Y, Solal-Celigny P et al. Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin and Warfarin for the Secondary Prevention of Venous Thromboembolism in Patients With Cancer: A Randomized Controlled Study. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(15):1729–35. DOI: 10.1001/archinte.162.15.1729
 34. Lee AFY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MY et al. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(7):677–86. DOI: 10.1001/jama.2015.9243
 35. Cohen A, Keshishian A, Lee T, Wygant G, Rosenblatt L, Hlavacek P et al. Effectiveness and Safety of Apixaban, Low-Molecular-Weight Heparin, and Warfarin among Venous Thromboembolism Patients with Active Cancer: a US Claims Data Analysis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2021;121(3):383–95. DOI: 10.1055/s-0040-1718728
 36. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, Klok FA, Rosovsky RP, Martin A-C et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020;120(7):1128–36. DOI: 10.1055/s-0040-1712098
 37. Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Active Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC: CardioOncology*. 2020;2(3):428–40. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.001
 38. Armenian SH, Armstrong GT, Aune G, Chow EJ, Ehrhardt MJ, Ky B et al. Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Insights Into Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(21):2135–44. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.3920
 39. Van Dalen EC, Mulder RL, Suh E, Ehrhardt MJ, Aune GJ, Bardi E et al. Coronary artery disease surveillance among childhood, adolescent and young adult cancer survivors: A systematic review and recommendations from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *European Journal of Cancer*. 2021;156:127–37. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.06.021