

Васюк Ю. А.¹, Новосел Е. О.¹, Шупенина Е. Ю.¹,
Выжигин Д. А.¹, Хабарова Н. В.², Беленков Ю. Н.²

¹ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава РФ, НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Минздрава РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО ПРОСПЕКТИВНОГО ОБСЕРВАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ: КАК ПОЗАБОТИТЬСЯ О СЕРДЦЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПАЦИЕНТА

<i>Цель</i>	Поиск субклинических проявлений кардиотоксичности у онкологических больных высокого и очень высокого риска кардиотоксичности и оценка эффективности первичной медикаментозной профилактики в процессе противоопухолевого лечения.
<i>Материал и методы</i>	Включены 150 онкологических пациентов высокого и очень высокого риска кардиотоксичности по шкале клиники Мейо (США). Основную группу составили 84 пациента высокого и очень высокого риска кардиотоксичности, которым была назначена кардиопротективная терапия в виде фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) периндоприла и бета-адреноблокатора бисопролола в сочетании с триметазидином. Группу сравнения составили 66 больных, отказавшихся от кардиопротективных препаратов или с их непереносимостью. Всем пациентам проведены суточное мониторирование артериального давления (СМАД), мультибиомаркерный анализ, включающий оценку уровня тропонина I (TnI), N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), миелопероксидазы (МПО), растворимого супрессора туморогенности 2-го типа (sST2), двухмерная эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой глобальной продольной систолической деформации левого желудочка (ГПСД ЛЖ) до химиотерапевтического лечения, а также через 1, 3, 6, 9 и 12 мес после начала кардиотоксичной противоопухолевой терапии.
<i>Результаты</i>	У больных группы сравнения уже через 6 мес статистически значимо увеличился индексированный объем левого предсердия (ИОЛП) и наметилась тенденция к увеличению индексированного конечного диастолического объема левого желудочка (иКДО ЛЖ), достигшая статистически значимых различий к 9 мес наблюдения. В основной группе эти показатели статистически значимо не менялись на протяжении всего исследования. На последнем этапе наблюдения выявлены статистически значимые различия по ИОЛП и иКДО ЛЖ между сравниваемыми группами. Динамика ГПСД ЛЖ в сравниваемых группах имела разнонаправленные изменения. В основной группе этот показатель практически не менялся, тогда как в группе сравнения его снижение $\geq 15\%$ выявлено у 13 больных и приобрело статистически значимые различия. Клинически выраженная кардиотоксичность и снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) развились у 7 из этих пациентов. Концентрация биомаркеров в процессе противоопухолевого лечения онкологических пациентов оставалась в пределах референсных значений, за исключением тропонина I. Наиболее значительные различия между группами отмечены при анализе смертности. Так, к финальному визиту в основной группе скончались 13,1% больных, тогда как в группе сравнения смертность была почти в 2 раза выше и достигла 22,7%.
<i>Заключение</i>	Продемонстрирована клиническая эффективность кардиопротективной терапии у онкологических больных высокого и очень высокого риска кардиотоксичности. Показаны статистически значимое ухудшение параметров систолической функции ЛЖ, количества развившихся осложнений, а также более высокая смертность больных, не получавших первичную медикаментозную профилактику кардиоваскулотоксичности.
<i>Ключевые слова</i>	Кардиотоксичность; глобальная продольная систолическая деформация левого желудочка; кардиопротекция; кардиоваскулотоксичность; фракция выброса левого желудочка
<i>Для цитирования</i>	Vasyuk Yu. A., Novosel E. O., Shupenina E. Yu., Vyzhigin D. A., Khabarova N. V., Belenkov Yu. N. Results of a Single-Center Prospective Observational Study: How to Take Care of the Heart of a Cancer Patient. <i>Kardiologiya</i> . 2025;65(8):12–21. [Russian: Васюк Ю. А., Новосел Е. О., Шупенина Е. Ю., Выжигин Д. А., Хабарова Н. В., Беленков Ю. Н. Результаты одноцентрового проспективного обсервационного исследования: как позаботиться о сердце онкологического пациента. <i>Кардиология</i> . 2025;65(8):12–21].
<i>Автор для переписки</i>	Новосел Евгения Олеговна. E-mail: evgeniya.sechko@mail.ru

Противоопухолевая терапия внесла значительный вклад в увеличение выживаемости и продолжительности жизни онкологических больных. За последние десятилетия наблюдается прогрессивное увеличение числа пациентов, достигших стойкой ремиссии благодаря своевременному и эффективному применению химио-, таргетной, иммунной и/или лучевой терапии [1–3]. Однако применение противоопухолевых препаратов может приводить к кардиотоксичности и смерти от нее приблизительно у трети больных [4, 5].

Ранее кардиотоксичностью считалось снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), возникшее в процессе или после противоракового лечения [6]. Исследования токсичности химио-, таргетной и иммунной терапии в последние годы свидетельствуют, что в результате терапии злокачественного новообразования (ЗНО), помимо систолической и/или диастолической дисфункции миокарда, могут возникнуть такие сердечно-сосудистые осложнения (ССО), как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), инсульты, эндо-, мио- и/или перикардиты, нарушения ритма и проводимости сердца, тромбозы, кровотечения [1, 2, 7–9]. В связи с этим кардиоваскулотоксичность является одной из ведущих причин смертности онкологических больных, не связанной с течением ЗНО [10].

Возникновение подобных осложнений неблагоприятно отражается на течении основного заболевания и качестве жизни больных, в том числе в связи с вынужденным

отказом от эффективных схем противоопухолевой терапии, увеличением сроков курсового лечения.

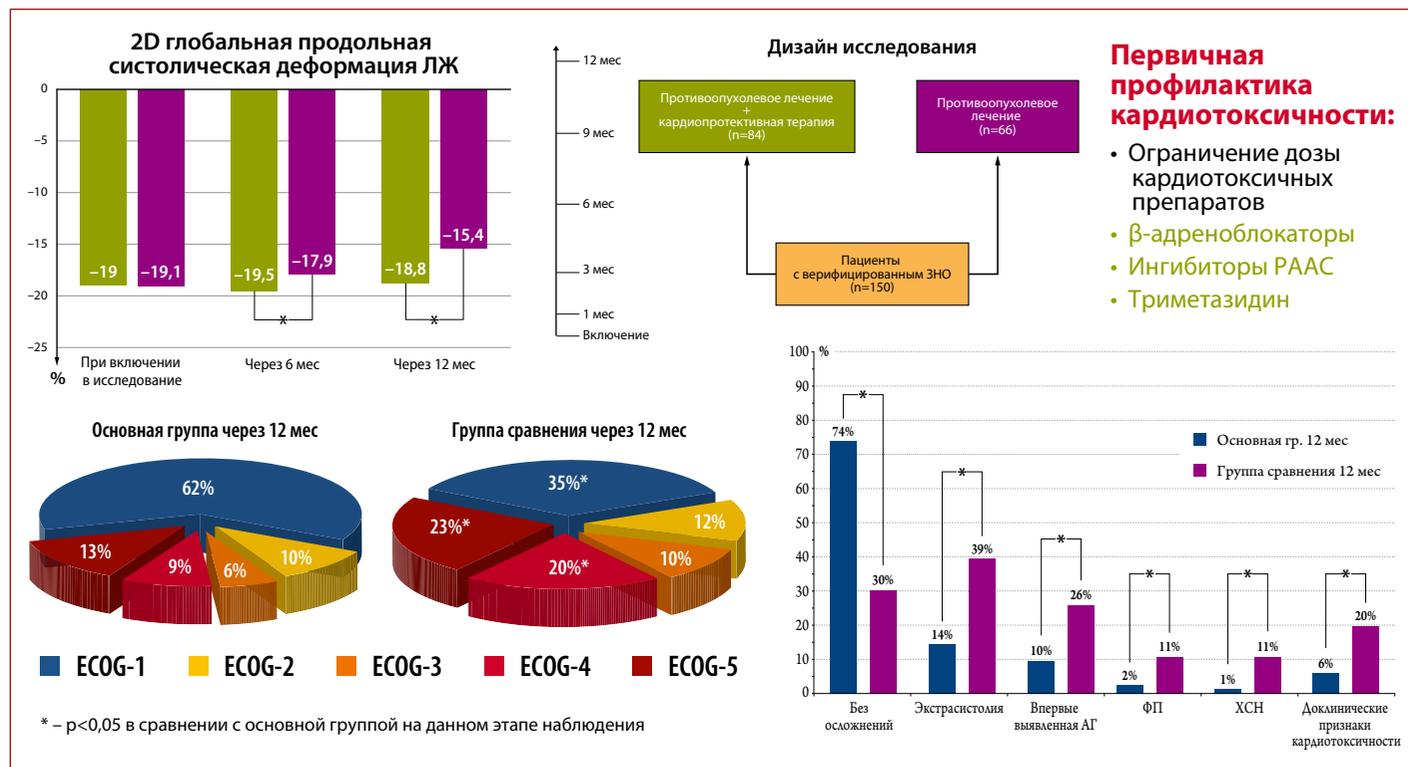
Сотрудниками клиники Мейо (США) описана «гипотеза множественных повреждений», согласно которой, на степень риска развития кардиотоксических осложнений влияют два компонента: планируемая схема лечения, ввиду вовлечения различных молекулярных путей метаболизма противоопухолевых препаратов, и общесоматический статус пациента [11].

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) по кардиоонкологии 2022 г. до начала противоопухолевого лечения всех пациентов необходимо стратифицировать на группы риска в соответствии с предстоящим режимом лечения, наличием у них классических факторов риска и коморбидной сердечно-сосудистой патологии, а пациентам из группы высокого и очень высокого риска назначить кардиопротективную терапию. Такая стратегия помогает предотвратить и своевременно выявить кардиотоксичность на ранних этапах ее возникновения [12].

В настоящее время выделены критерии субклинической кардиотоксичности. При осложнениях, протекающих бессимптомно, также требуется медикаментозная коррекция, а при необходимости – своевременный пересмотр схемы противоопухолевой терапии.

Для выявления субклинической кардиотоксичности у всех пациентов необходимы детальный анализ жалоб и анамнеза, тщательное физикальное обследование, по-

Центральная иллюстрация. Результаты одноцентрового проспективного observationalного исследования: как позаботиться о сердце онкологического пациента



следующее длительное наблюдение и комплексное клинико-инструментальное, а также лабораторное обследование на протяжении всего периода лечения и после его окончания [11–17].

Цель

Цель исследования: поиск субклинических проявлений кардиотоксичности у онкологических больных высокого и очень высокого риска кардиотоксичности, а также оценка эффективности ее первичной медикаментозной профилактики в процессе противоопухолевого лечения.

Материал и методы

Проведено проспективное обсервационное исследование с марта 2021 г. по декабрь 2023 г. Включены 150 пациентов с верифицированным ЗНО, которым назначено кардиотоксичное противоопухолевое лечение. Все больные подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, которое было одобрено Межвузовским комитетом по этике (протокол № 03–21 от 18.03.2021).

Критериями включения в исследование были морфологически верифицированное ЗНО, назначенное кардиотоксичное противоопухолевое лечение, высокий или очень высокий риск кардиотоксичности по шкале клиники Мейо (США), поскольку клинические рекомендации ESC по кардиоонкологии были опубликованы только в 2022 г., оценка клинико-функционального состояния пациента по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) от 0 до 3 баллов, подписанное информированное добровольное согласие пациента на включение в исследование.

Критерии невключения: постоянная форма фибрилляции предсердий, тяжелое поражение печени и почек, метастазы в центральной нервной системе, неконтролируемая АГ, непереносимость ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или бета-адреноблокаторов, оценка общего состояния по шкале ECOG 4 балла, отказ пациента от участия в исследовании. В исследование также не включали

больных раком и получающих противоопухолевую терапию, недавно перенесших острые ССО (острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда, возникшие в течение 12 мес до включения) в анамнезе.

Риск кардиотоксичности оценивали с помощью балльной системы, предложенной специалистами клиники Мейо [11, 13, 14]. В зависимости от назначенной схемы лечения, а также наличия у пациента факторов риска и/или сердечно-сосудистых заболеваний до начала противоопухолевого лечения у пациентов определяли уровень риска кардиотоксичности, рассчитанный по сумме баллов (табл. 1).

Всем пациентам рекомендована профилактическая кардиопротективная терапия в виде фиксированной комбинации иАПФ периндоприла и бета-адреноблокатора бисопролола; пациентам из группы очень высокого риска кардиотоксичности с ИБС дополнительно назначен миокардиальный цитопротектор триметазидин. В процессе исследования была сформирована группа сравнения (n=66), в которую были включены пациенты с непереносимостью иАПФ, бета-адреноблокатора и/или триметазидина или отказавшиеся от приема этих препаратов. Наиболее частыми осложнениями были сухой кашель, брадикардия, аллергические реакции, гиперкалиемия. Основную группу составили пациенты (n=84), имеющие высокий и очень высокий риск кардиотоксичности, согласившиеся дополнительно принимать указанные кардиопротективные препараты. Статины не назначали пациентам, поскольку рекомендации ESC по их использованию в качестве первичной профилактики кардиотоксичности были опубликованы в 2022 г., когда набор больных и наблюдение за ними были практически завершены. Пациенты, которым ранее были назначены статины, продолжали их прием.

Вновь включенным больным статины не назначали по рекомендации онкологов в связи с опасением потенциального повышения активности печеночных ферментов, уровень которых мог повышаться и в результате химиотерапии.

Таблица 1. Оценка риска кардиотоксичности перед противоопухолевой терапией

Риск, связанный с планируемым препаратом		Риск, связанный с пациентом
Высокий риск – 4 балла	Антрациклины, циклофосфан, циклофосфамид, клофарабин, герцептин	Каждый из перечисленных факторов – 1 балл: кардиомегалия или хроническая ХСН; ИБС/эквивалент (заболевание периферических артерий); АГ; СД; лечение антрациклинами в анамнезе; предшествующая или сочетанная лучевая терапия на грудную клетку; возраст <15 или >65 лет; женский пол
Промежуточный риск – 2 балла	Доцетаксел, пертузумаб, сунитиб, сорафениб	
Низкий риск – 1 балл	Бевацизумаб, дазатиниб, иматиниб, лапатиниб	
Отсутствие риска – 0 баллов	Этопозид, ритуксимаб, талидомида	

Суммарный уровень расчетного риска кардиотоксичности определяется по сумме баллов, соответствующих каждому фактору риска: >6 – очень высокий, 5–6 – высокий, 3–4 – промежуточный, 1–2 – низкий, 0 – очень низкий. Адаптировано по [7]. АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2. Сравнительная характеристика онкологических больных, включенных в исследование

Показатель		Основная группа (n=84)	Группа сравнения (n=66)
Средний возраст, годы		59,9±11,7	61,1±12,3
Риск кардиотоксичности, n (%)	высокий	40 (47,6)	33 (50,0)
	очень высокий	44 (52,4)	33 (50,0)
Пол, n (%)	мужской	15 (17,9)	12 (18,2)
	женский	69 (82,1)	54 (81,8)
АГ, n (%)		71 (84,5)	51 (77,3)
Ожирение, n (%)		22 (26,2)	19 (28,8)
СД, n (%)		13 (15,5)	19 (26,0)
ИБС, n (%)		51 (60,7)	33 (50,0)
ИМ в анамнезе, n (%)		9 (10,7)	2 (3,0) *
ХСН, n (%)		28 (33,3)	27 (40,9)
Стадия онкологического заболевания, n (%)	I	6 (7,1)	4 (6,1)
	II	49 (58,3)	40 (60,6)
	III	24 (28,6)	17 (25,7)
	IV	5 (5,9)	5 (7,6)

* – $p < 0,05$ в сравнении с основной группой. АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; СД – сахарный диабет; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Сравнительная характеристика основной и группы сравнения больных представлена в таблице 2.

Группы были сопоставимы по всем характеристикам, кроме статистически значимо чаще выявляемого инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе у пациентов основной группы.

При включении в исследование большинство пациентов принимали антигипертензивные препараты нерегулярно либо эпизодически.

Несмотря на это, при анализе сопутствующей медикаментозной терапии пациентов исследуемых групп выявлены некоторые различия: так, пациенты группы контроля статистически значимо чаще принимали калийсберегающие диуретики, петлевые диуретики, альфа-адреноблокаторы (табл. 3).

По локализации и стадии опухолевого процесса группы также не различались. Большинство составили больные раком молочной железы (56%), колоректальной области (12,7%) и легкого (8,7%).

Наиболее кардиотоксичными противоопухолевыми препаратами, которые получали пациенты, являлись антрациклиновые антибиотики [18] и трастузумаб. Пациенты сравниваемых групп не различались по частоте назначения кардиотоксичных противоопухолевых препаратов. Больные основной группы получили более высокие суммарные дозы доксорубина – 246,3 (240–240) мг/м² в сравнении с пациентами группы сравнения – 210 (180–240) мг/м² при учете всех курсов проведенного лечения.

Таблица 3. Сопутствующая медикаментозная терапия у онкологических пациентов, включенных в исследование

Препарат/группа препаратов	Основная группа (n=84)	Контрольная группа (n=66)
Тиазидные диуретики	14 (16,7)	6 (9,1)
Калийсберегающие диуретики	10 (11,9)	24 (36,4)*
Петлевые диуретики	12 (14,3)	18 (27,3)*
Альфа-адреноблокаторы	3 (3,6)	9 (13,6)*
Морфин	13 (15,5)	14 (21,2)

Данные в таблице представлены в виде n (%).

* – $p < 0,05$ в сравнении с основной группой.

Трастузумаб, согласно современным данным, обладает дозозависимой кардиотоксичностью, в связи с чем его средняя полученная пациентами доза не оценивалась.

Всем пациентам было проведено клинико-инструментальное обследование при включении в исследование, а также через 1, 3, 6, 9 и 12 мес после начала химио- и/или таргетной терапии. Обследование каждого больного включало сбор жалоб, данных анамнеза, физикальное обследование, электрокардиографию, суточное мониторирование артериального давления (СМАД), двухмерную эхокардиографию (ЭхоКГ) с использованием технологии Speckle tracking и оценкой глобальной продольной систолической деформации левого желудочка (ГПСД ЛЖ).

Кардиотоксичность определяли как снижение ФВЛЖ на 10% и более от исходной или до уровня $\leq 50\%$, либо при снижении ГПСД ЛЖ $\geq 15\%$ в сравнении с исходными данными при сохраненной ФВЛЖ.

Статистическая обработка полученных данных исследования проведена с использованием программы Statistica Base, версия 12 (StatSoft Russia). Статистически значимыми считали различия в анализируемых показателях при $p < 0,05$.

Для оценки соответствия количественных параметров нормальному распределению применяли критерии Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Сравнение количественных признаков, подчиняющихся нормальному распределению, проводили с использованием параметрических методов. Для анализа категориальных переменных применяли критерий хи-квадрат для проверки гипотезы о различиях между сравниваемыми группами. Критерий t Стьюдента был использован для сравнения значений групп данных с целью определения достоверности различий. Для порядковых данных (переменных) применяли критерий Вилкоксона–Манна–Уитни для сравнения двух независимых выборок, а также критерий Краскела–Уоллиса для сравнения медиан независимых групп, с последующим применением точного теста Фишера для анализа данных в таблицах сопряженности.

Таблица 4. Динамика эхокардиографических показателей у онкологических пациентов в процессе 12-месячного наблюдения

Показатель	Группа	При включении	Через 1 мес наблюдения	Через 3 мес наблюдения	Через 6 мес наблюдения	Через 9 мес наблюдения	Через 12 мес наблюдения	
ИОЛП, мл/м ²	основная	32,4±9,4	32,9±9,3	33,1±9,5	32,6±8,2	32,2±9,4	32,1±10,5	
	сравнения	32,1±8,7	33,2±8,7	34,2±9,8	36,9±10,1 ^{*,**}	38,2±9,5 ^{*,**}	37,8±9,3 ^{*,**}	
иКДО ЛЖ, мл/м ²	основная	57,3±10,2	57,7±10,7	57,9±11,5	56,9±10,8	55,2±9,3 [*]	55,4±9,4 [*]	
	сравнения	54,8±13,2	56,1±11,7	57,9±11,5	58,2±12,4 [*]	59,3±14,2 ^{*,**}	64,8±19,2 ^{*,**}	
иКСО ЛЖ, мл/м ²	основная	22,2±5,5	22,4±5,9	22,0±5,2	22,3±4,5	21,9±4,7	21,8±4,6	
	сравнения	22,6±10,9	23,9±9,1	24,7±9,8	24,2±5,7	24,5±11,3	25,6±11,8 ^{*,**}	
ФВЛЖ, %	основная	60,7±4,7	60,6±4,9	61,3±4,2	61,4±4,4	61,7±3,6	61,8±3,8	
	сравнения	61,7±7,2	59,3±6,6	58,8±7,5	57,9±5,1	56,3±9,4 ^{*,**}	57,2±8,9 ^{*,**}	
ГПСД ЛЖ, %	основная	-19,0±2,5	-19,3±2,1	-19,5±2,2	-19,5±2,1	-19,6±2,5	-18,8±6,4	
	сравнения	-19,1±3,6	-18,6±3,4	-18,3±3,3 ^{*,**}	-17,9±3,4 ^{*,**}	-17,4±4,0 ^{*,**}	-15,4±8,0 ^{*,**}	
иММЛЖ, г/м ²	основная	М	107,4±25,1	104,7±15,7	103,3±12,9	101,7±23,6 [*]	99,6±27,6 [*]	99,9±23,7 [*]
		Ж	91,7±21,9	92,0±20,2	87,7±20,3	85,9±17,1	84,2±15,1 [*]	82,8±17,4 ^{*,**}
	сравнения	М	99,6±26,2	105,4±33,3	102,9±36,7	111,3±26,5 [*]	107,3±26 ^{**,**}	116,5±26,4 ^{*,**}
		Ж	87,5±24,5	88,1±25,4	93,6±22,2	93,1±16,9	105,0±20,4 ^{*,**}	101,9±26,1 ^{*,**}
иПП, мл/м ²	основная	24,6±7,1	24,1±6,3	24,1±6,6	24,3±6,7	23,1±6,0	22,9±6,2	
	сравнения	24,8±8,4	25,5±8,9	26,3±9,5	27,4±9,7	28,6±8,8 ^{*,**}	29,5±8,8 ^{*,**}	

* – $p < 0,05$ по сравнению с визитом включения; ** – $p < 0,05$ по сравнению с основной группой на аналогичном этапе наблюдения. иКДО ЛЖ – индексированный конечный диастолический объем левого желудочка; иКСО ЛЖ – индексированный конечный систолический объем левого желудочка; ИОЛП – индексированный объем левого предсердия; иММЛЖ – индексированная масса миокарда левого желудочка; иПП – индексированный объем правого предсердия; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ГПСД ЛЖ – глобальная продольная систолическая деформация левого желудочка.

Результаты

При оценке объемных показателей камер сердца в процессе противоопухолевого лечения отмечено статистически значимое позитивное влияние кардиопротективной терапии (табл. 4).

Так, при ЭхоКГ у пациентов основной группы индексированный объем левого и правого предсердий, а также индексированный конечный систолический объем (иКСО) и индексированный конечный диастолический объем левого желудочка (иКДО ЛЖ) статистически значимо не менялись на протяжении всего 12-месячного наблюдения. При этом у больных в группе сравнения уже через 6 мес наблюдения статистически значимо увеличился индексированный объем левого предсердия (ИОЛП), и эти различия сохранялись на протяжении всего периода наблюдения.

Кроме того, в группе сравнения на протяжении всего периода наблюдения отмечалась тенденция к увеличению иКДО ЛЖ, достигшая статистически значимых различий как с исходной его величиной, так и с этим показателем на 9-месячном этапе наблюдения в основной группе. Динамика иКСО в группе сравнения имела аналогичную тенденцию и достигла статистически значимых различий с исходными значениями к финальному этапу наблюдения.

Перечисленные объемные изменения всех камер сердца свидетельствуют об их ремоделировании, что можно трактовать как одно из проявлений субклинической кардиотоксичности.

Изменение ФВЛЖ в сравниваемых группах имело аналогичную тенденцию. У пациентов основной группы отмечена лишь тенденция к увеличению этого показателя. В то же время в группе сравнения отмечено снижение ФВЛЖ, достигшее через 9 мес наблюдения статистически значимых различий с исходной ее величиной. При этом через 12 мес наблюдения выявлены не только дальнейшее ее снижение, но и статистически значимые различия показателя на этих же этапах в основной группе. Однако абсолютная величина этого показателя оставалась в пределах нормы.

Динамика ГПСД ЛЖ как одного из наиболее чувствительных маркеров кардиотоксичности в сравниваемых группах была разнонаправленной. Так, в основной группе показатель практически не менялся на протяжении всего периода наблюдения.

Абсолютное ее снижение $\geq 15\%$, которое ассоциируется с субклинической кардиотоксичностью, в основной группе отмечено у 5 (5,9%) пациентов. У одной больной из их числа выявлено снижение ФВЛЖ $\leq 50\%$, однако в процессе наблюдения и коррекции доз кардиопротективного лечения, а также после изменения схемы противоопухолевой терапии сократительная способность миокарда была восстановлена.

В группе сравнения снижение ГПСД ЛЖ $\geq 15\%$ от исходного выявлено у 13 (19,7%) больных и приобрело статистически значимые различия ($p < 0,05$) с основной группой. Клинически выраженная кардиотоксичность и снижение ФВЛЖ развились у 7 из этих 13 пациентов.

Таблица 5. Данные суточного мониторинга АД у онкологических пациентов в процессе 12-месячного наблюдения

АД, мм рт. ст.		При включении	Через 1 мес наблюдения	Через 3 мес наблюдения	Через 6 мес наблюдения	Через 9 мес наблюдения	Через 12 мес наблюдения
САД сут	Основная группа	133,5±17,9	122,6±14,9	121,1±15,7	118,3±12,4	118,1±11,7	118,5±13,7*
	Группа сравнения	120,8±14,8**	123,1±17,3	117,9±12,5	124,2±17,1	123,5±15,1	138,6±13,9**,**
ДАД сут	Основная группа	80,5±9,9	74,3±9,8*	72,2±9,9*	71,1±7,6*	69,4±7,6*	70,4±8,5*
	Группа сравнения	74,7±8,9**	74,4±10,7	72,3±9,4	77,1±11,3**	76,0±10,7**	87,6±9,1**,**
САД день	Основная группа	135,1±16,8	123,3±17,5*	122,9±16,5*	119,6±11,3*	121,8±12,3*	120,6±16,8*
	Группа сравнения	121,6±12,8**	124,5±19,5	117,4±14,9	123,3±18,8	125,5±17,9**	135,9±11,1**,**
ДАД день	Основная группа	82,1±9,7	75,9±9,9*	73,9±9,7*	72,5±7,5*	70,6±8,3*	72,5±8,6*
	Группа сравнения	77,8±8,3**	76,1±11,3	72,7±9,5	76,8±12,3	75,3±9,9**	86,9±10,1**,**
САД ночь	Основная группа	129,6±21,8	117,6±17,2*	115,2±16,5*	113,7±12,2*	112,8±10,9*	113,6±14,1*
	Группа сравнения	119,8±24,7**	118,1±19,5	123,3±18,7**	127,7±11,9	127,0±11,8**,**	134,6±23,2**,**
ДАД ночь	Основная группа	76,8±11,8	70,2±9,9*	67,6±7,7*	68,3±7,6*	65,6±8,4*	66,1±8,8*
	Группа сравнения	71,6±11,6**	71,9±12,5	68,2±10,9	75,7±19,8**	71,4±14,5	82,1±12,6**,**

* – p<0,05 по сравнению с визитом включения; ** – p<0,05 по сравнению с основной группой на аналогичном этапе наблюдения. АД – артериальное давление; САД – артериальное АД; ДАД – диастолическое АД.

Проведенная у них коррекция схемы противоопухолевого лечения не привела к восстановлению сократимости миокарда.

Динамика индексированной массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) также достигла статистически значимых различий между группами к 9-му месяцу наблюдения и сохранилась до финального визита.

По мнению некоторых авторов, увеличение массы миокарда ЛЖ у онкологических пациентов после химиотерапии также служит проявлением ее кардиотоксичности [19].

При анализе основных показателей СМАД до начала противоопухолевой терапии в сравниваемых группах обращали внимание более низкие уровни артериального давления (АД) в группе сравнения. Однако в процессе длительного наблюдения отмечена разнонаправленная их динамика. Так, в основной группе все показатели СМАД статистически значимо снижались, а в группе сравнения статистически значимо увеличивались, достигнув максимальных значений к финальному визиту (табл. 5).

Необходимо отметить, что в основной группе пациентов, получавших дополнительно кардио- и вазопрокторную терапию, число больных с суточным профи-

лем АД *diurnal* к окончанию наблюдения увеличилось в 2,2 раза, а с наиболее неблагоприятным суточным профилем АД *night-peaker* сократилось в 3,2 раза по сравнению с таковым на этапе включения в исследование.

Противоположная динамика отмечена у пациентов группы сравнения.

При оценке уровня биомаркеров повреждения (тропонин I), фиброза (растворимый супрессор туморогенности 2-го типа – sST2), дисфункции миокарда (N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида – NT-proBNP) и окислительного стресса (миелопероксидаза – МПО) в основной группе на протяжении 12-месячного наблюдения отмечена лишь тенденция к их снижению (табл. 6). Напротив, в группе сравнения отмечена тенденция к увеличению этих иммуноферментных показателей, однако достигшая статистически значимых различий с исходным значением лишь при оценке уровня NT-proBNP.

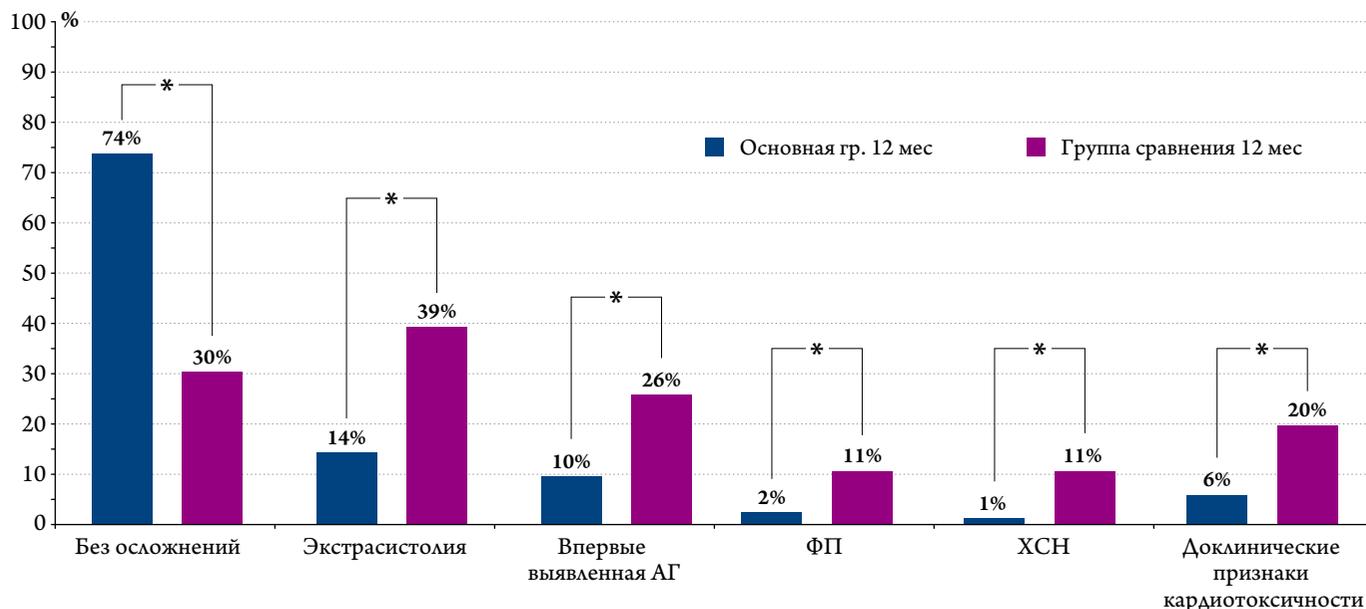
Уровень растворимого супрессора туморогенности 2-го типа (sST2) у пациентов основной группы имел тенденцию к снижению в процессе наблюдения, оставаясь в пределах нормы, тогда как у пациентов группы сравнения отмечалось его повышение.

Таблица 6. Динамика биомаркеров кардиотоксичности у онкологических больных в процессе наблюдения

Биомаркер повреждения и фиброза миокарда		При включении	Через 6 мес наблюдения	Через 12 мес наблюдения
TnI, нг/мл (норма 0,48–1,0)	Основная группа	1,63 (0,8–2,2)	1,59 (1,0–1,8)	1,48 (0,75–1,8)
	Группа сравнения	1,37 (0,7–1,7)	2,0 (0,9–2,1)	1,4 (0,6–2,4)
NT-proBNP, пмоль/мл (норма <125)	Основная группа	17,5 (5,9–18,3)	16,9 (4,8–22,9)	15,8 (5,3–20,3)
	Группа сравнения	32,6 (7,5–35,3)**	25,5 (5,7–39,3)	52,8 (5,5–77,9)**,**
МПО, нг/мл (норма 8–239)	Основная группа	35,6 (6,0–41,6)	20,5 (4,0–27,8)	10,4 (2,95–13,05)*
	Группа сравнения	23,7 (9,1–34,8)	21,3 (5,6–30,3)	21,3 (13,9–28,3)
sST2, нг/мл (норма 7,1–49,3)	Основная группа	22,5 (3,9–31,1)	15,9 (3,8–16,3)	11,2 (4,55–13,0)
	Группа сравнения	35,1 (6,1–57,7)**	38,2 (7,95–57,35)**	35,9 (7,9–64,7)**

* – p<0,05 по сравнению с визитом включения; ** – p<0,05 по сравнению с основной группой на аналогичном этапе наблюдения. TnI – тропонин I; NT-proBNP – N-концевой фрагмент натрийуретического гормона; МПО – миелопероксидаза; sST2 – растворимый супрессор туморогенности 2-го типа.

Рисунок 1. Частота развития кардио- и вазотоксических осложнений противоопухолевой терапии у онкологических больных в процессе 12-месячного наблюдения



* – $p < 0,05$ по сравнению с основной группой.

Абсолютная величина других анализируемых биомаркеров, за исключением тропонина I, в процессе противоопухолевого лечения онкологических пациентов из групп высокого и очень высокого риска кардиотоксичности оставалась в пределах нормы.

При оценке клинико-функционального состояния пациентов до начала противоопухолевой терапии по критериям объединенной группы Восточных онкологов (ECOG) статистически значимых различий между сравниваемыми группами не было выявлено. При 12-месячном наблюдении в основной группе у пациентов по ECOG-1 статистически значимых изменений клинического состояния не обнаружено, отмечена лишь тенденция к незначительному уменьшению их количества.

В то же время в группе сравнения у пациентов 1-го класса ECOG, не получавших кардиопротективную терапию, уже через 1 мес противоопухолевого лечения отмечено статистически значимое уменьшение их количества. В процессе дальнейшего наблюдения за больными этой группы выявлено прогрессивное и статистически значимое уменьшение их числа, достигшее практически трехкратного снижения к 9-му и 12-му месяцам наблюдения.

При включении в исследование в сравниваемых группах не было пациентов, имеющих потребность проводить в постели целый день, нуждающихся в постоянном уходе и относящихся к 4-му классу ECOG. Однако уже через месяц противоопухолевой терапии в группе сравнения (без кардиопротекции) число таких пациентов достигло 7%. При этом на всех последующих этапах наблюдения каждый пятый больной этой группы утратил

способность к самообслуживанию и продолжал лечение в отделении паллиативной медицинской помощи. В основной группе число больных, прикованных к постели и неспособных к самообслуживанию, было в 2 раза меньше, чем в группе сравнения.

Наиболее значимые различия между группами отмечены при анализе смертности. Так, к финальному визиту в группе больных, получавших кардиопротективную терапию, скончались 13,1% больных, тогда как у пациентов в группе сравнения смертность достигла 22,7% ($p = 0,04$).

При анализе частоты развития ССО противоопухолевого лечения как проявления кардио- и вазотоксичности, в основной группе их возникновение отмечено у 26,2% больных, в то время как в группе сравнения – у 69,7%, т. е. почти в 2,5 раза чаще (см. рис. 1). При этом ХСН либо систолическая дисфункция ЛЖ у пациентов без кардиопротекции отмечалась в 8 раз чаще, фибрилляция предсердий – в 4,4 раза, снижение ГПСД ЛЖ $\geq 15\%$ – в 3,3 раза, экстрасистолия – в 2,8 раза, впервые выявленная АГ – в 2,7 раза, а тромбоз вен нижних конечностей – в 2,5 раза чаще, чем у пациентов, получающих первичную медикаментозную профилактику кардио- и вазотоксичности противоопухолевой терапии.

Таким образом, можно констатировать, что кардиопротекция сердечно-сосудистыми препаратами у онкологических пациентов, получающих кардиотоксичную химио- и таргетную терапию, замедляла ремоделирование миокарда и эффективно предотвращала развитие клинически значимых ССО, индуцированных противоопухолевым лечением, и статистически значимо снижала общую смертность.

Обсуждение

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по кардиоонкологии 2022 г. у всех онкологических больных должны проводиться комплексная оценка соматического статуса и базовая стратификация риска развития кардиотоксических осложнений до начала противоопухолевого лечения, во время и после его завершения [12]. После окончания противоопухолевой терапии должны повторно проводиться клинико-инструментальное обследование сердечно-сосудистой системы, определение дальнейшей тактики наблюдения и профилактики кардио- и вазотоксичности [2, 20].

Для оценки систолической функции миокарда в процессе лечения пациента кардиотоксичными цитотоксическими агентами наиболее широко распространено использование ФВЛЖ по двухмерной ЭхоКГ. Однако в настоящее время показана ее высокая внутри- и межисследовательская вариабельность. Известно также, что у ряда больных снижение ФВЛЖ выявляется в отдаленном периоде наблюдения, лишь после возникновения клинических проявлений кардиотоксичности, когда полное восстановление сократительной способности миокарда затруднено даже при условии своевременного начала медикаментозной коррекции систолической дисфункции. Справиться с этой проблемой помогает использование новых, высокочувствительных технологий, таких как speckle tracking с определением ГПСД ЛЖ [11, 21–23].

Проведенное исследование наглядно продемонстрировало описанное в литературе возникновение клинически значимых ССО у онкологических пациентов на фоне химио- и таргетной терапии [10, 12, 13]. Полученные результаты подтверждают эффективность кардиопротективной терапии у онкологических больных высокого и очень высокого риска кардиотоксичности. Назначение фиксированной комбинации иАПФ, бета-адреноблокатора в сочетании с триметазидином до начала противоопухолевого лечения может положительно влиять на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, улучшая систолическую функцию ЛЖ и общее самочувствие онкологических больных.

В исследованиях, выполненных в последнее десятилетие, представлены данные о диагностических возможностях биомаркеров повреждения, фиброза, дисфункции миокарда и окислительного стресса в раннем выявлении субклинической кардиотоксичности. Однако имеющиеся в литературе сведения об иммуноферментных показателях кардиотоксичности противоопухолевого лечения неоднозначны, нередко противоречивы, требуют дальнейшего изучения и уточнения [19, 24–27].

Неоднозначность данных литературы о необходимости мониторинга уровня этих биомаркеров у пациентов, которым назначено кардиотоксичное лечение

по поводу ЗНО, подтвердилась и в нашем исследовании. Так, при оценке уровня тропонина I в процессе 12-месячного наблюдения не выявлено статистически значимых его изменений у пациентов обеих групп. При этом отмечена тенденция к транзиторному повышению этого показателя у пациентов группы сравнения к 6-му месяцу наблюдения.

Уровень NT-proBNP в основной группе в процессе 12-месячного наблюдения практически не менялся, тогда как в группе сравнения к финальному визиту он значительно вырос.

При анализе уровня МПО в процессе противоопухолевого лечения отмечено снижение его у пациентов основной группы, достигшее на финальном визите статистически значимых различий по сравнению с визитом включения. При этом в группе сравнения статистически значимой динамики этого показателя окислительного стресса не выявлено.

Уровень ST2 в основной группе исходно оказался ниже, чем у больных группы сравнения, и его дальнейшее снижение на фоне кардиопротективной терапии достигло статистически значимых различий к концу наблюдения. В группе сравнения этот показатель фиброза миокарда практически не менялся в течение всего исследования.

Таким образом, можно констатировать, что при проведении первичной медикаментозной профилактики кардиотоксичности иАПФ, бета-адреноблокатором в сочетании с миокардиальным цитопротектором, в процессе противоопухолевого лечения уровень биомаркеров повреждения миокарда не нарастал, а концентрация биомаркеров воспаления и фиброза миокарда статистически значимо снижалась.

Результаты нашего исследования позволяют разделить точку зрения многих авторов, согласно которой определение уровня циркулирующих биомаркеров у онкологических пациентов обладает прогностическим значением и позволяет определять кардиотоксичность противоопухолевой терапии на субклиническом уровне [24–27]. Однако отсутствие стандартизированной методологии пока не позволяет определить точный способ их использования в клинической практике и включить их в соответствующие диагностические алгоритмы [28–32].

Заключение

После завершения противоопухолевой терапии нами выявлены статистически значимые различия по клинико-функциональному состоянию больных, которое оценивалось по шкале ECOG. Эти данные полностью соотносились с динамикой оцениваемых показателей.

Наиболее важным результатом настоящего исследования является двукратное, по сравнению с пациентами группы сравнения, снижение годичной смертности

онкологических пациентов, которым наряду с противоопухолевым лечением проводилась первичная медикаментозная профилактика его кардио- и вазотоксичности (13,1 и 22,7% соответственно).

Полученные результаты подтверждают большую роль и клиническую эффективность кардиопротективной терапии комбинацией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокатора и миокардиального цитопротектора триметазидина, которая ранее отмечена в согласованном мнении Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии [33]. При этом своевременное определение глобальной продольной систолической деформации левого желудочка позволяет выявлять дисфункцию миокарда задолго до клинических проявлений кардиотоксичности, а после-

дующая первичная медикаментозная профилактика у онкобольных, получающих противоопухолевую терапию, улучшает их клинико-функциональное состояние и прогноз во время и после лечения по поводу злокачественных новообразований.

Раннее выявление признаков кардиотоксичности имеет ключевое значение для улучшения качества жизни и отдаленного прогноза выживаемости у онкологических пациентов.

Финансирование

Исследование выполнено без финансовой поддержки.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 29.04.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, Villarraga HR, Mulvagh SL, Kohli M. Evaluation and Management of Patients With Heart Disease and Cancer: Cardio-Oncology. *Mayo Clinic Proceedings*. 2014;89(9):1287–306. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.05.013
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Herrmann J, Lerman A. An update on cardio-oncology. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2014;24(7):285–95. DOI: 10.1016/j.tcm.2014.07.003
- Dempke WCM, Zielinski R, Winkler C, Silberman S, Reuther S, Priebe W. Anthracycline-induced cardiotoxicity – are we about to clear this hurdle? *European Journal of Cancer*. 2023;185:94–104. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.02.019
- Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2019;69(5):363–85. DOI: 10.3322/caac.21565
- 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
- Vasyuk Yu.A., Shupenina E.Yu., Vyzhigin D.A., Novosel E.O., Gallinger K.V. Atrial Fibrillation in Cancer Patients: Who is at Risk? *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;17(6):900–7. [Russian: Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Выжигин Д.А., Новосел Е.О., Галлигер К.В. Фибрилляция предсердий у онкологических пациентов: кто под угрозой? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021;17(6):900-7]. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-12-03
- Vasyuk Yu.A., Shupenina E.Yu., Novosel E.O., Agapov I.S. Heart rhythm and conduction disorders as manifestations of cardiotoxicity of anticancer treatment: myth or reality? *The Siberian Medical Journal*. 2020;35(1):13–21. [Russian: 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]. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21
- Gendlin G.E., Emelina E.I., Nikitin I.G., Vasyuk Yu.A. Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutics in oncology including anthracyclines. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(3):145–54. [Russian: 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;22(3):145-54]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154
- Vasyuk Yu.A., Yushchuk E.N., Nesvetov V.V. Cardio-oncology: a new challenge of our time: cardiovascular complications of anti-cancer treatment: monograph. - M.: ClinMed Consulting; 2019. - 100p. [Russian: Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В. Кардиоонкология: новый вызов нашего времени: сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения: монография. - М.: КлиниМед Консалтинг; 2019. – 100с]. ISBN 978-5-904148-04-1
- Larsen CM, Mulvagh SL. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Research and Practice*. 2017;4(1):R33–41. DOI: 10.1530/ERP-17-0013
- 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): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2022;43(41):4229–361. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244
- 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/ejhf.1920
- Čelutkienė J, Pudil 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/ejhf.1957
- Phillips WJ, Johnson C, Law A, Turek M, Small AR, Dent S et al. Comparison of Framingham risk score and chest-CT identified coronary artery calcification in breast cancer patients to predict cardiovascular events. *International Journal of Cardiology*. 2019;289:138–43. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.01.056

16. Rini BI, Moslehi JJ, Bonaca M, Schmidinger M, Albiges L, Choueiri TK et al. Prospective Cardiovascular Surveillance of Immune Checkpoint Inhibitor–Based Combination Therapy in Patients With Advanced Renal Cell Cancer: Data From the Phase III JAVELIN Renal 101 Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(17):1929–38. DOI: 10.1200/JCO.21.01806
17. Lancellotti P, Suter TM, López-Fernández T, Galderisi M, Lyon AR, Van Der Meer P et al. Cardio-Oncology Services: rationale, organization, and implementation. *European Heart Journal*. 2019;40(22):1756–63. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy453
18. Murabito A, Hirsch E, Ghigo A. Mechanisms of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Is Mitochondrial Dysfunction the Answer? *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020;7:35. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00035
19. Xiao H, Wang X, Li S, Liu Y, Cui Y, Deng X. Advances in Biomarkers for Detecting Early Cancer Treatment-Related Cardiac Dysfunction. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021;8:753313. DOI: 10.3389/fcvm.2021.753313
20. Chazova I.E., Ageev F.T., Aksenova A.V., Vicenya M.V., Gilyarov M.Yu., Martynyuk T.V. et al. Eurasian clinical guidelines for cardiovascular complications of cancer treatments: diagnosis, prevention and treatment (2022). *Eurasian heart journal*. 2022;1(38):6–79. [Russian: Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В., Виценья М.В., Гиляров М.Ю., Мартынюк Т.В. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). *Евразийский кардиологический журнал*. 2022;1(38):6-79]. DOI: 10.38109/2225-1685-2022-1-6-79
21. Stoodley PW, Richards DAB, Meikle SR, Clarke J, Hui R, Thomas L. The potential role of echocardiographic strain imaging for evaluating cardiotoxicity due to cancer therapy. *Heart, Lung & Circulation*. 2011;20(1):3–9. DOI: 10.1016/j.hlc.2010.09.007
22. De Baat EC, Naaktgeboren WR, Leiner T, Teske AJ, Habets J, Grotenhuis HB. Update in imaging of cancer therapy-related cardiac toxicity in adults. *Open Heart*. 2021;8(1):e001506. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001506
23. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Cardioprotective Strategies for Doxorubicin-induced Cardiotoxicity: Present and Future. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(1):103–12. [Russian: Чаулин А.М., Дуляков Д.В. Кардиопротективные стратегии при доксорубицин-индуцированной кардиотоксичности: настоящее и перспективы. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;18(1):103-12]. DOI: 10.20996/1819-6446-2022-02-11
24. Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, Neuhold S, Adlbrecht C, Strunk G et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart*. 2015;101(23):1874–80. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307848
25. Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen DJ, Steinseifer J, Noe J, Lauer S et al. Role of Troponins I and T and N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide in Monitoring Cardiac Safety of Patients With Early-Stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer Receiving Trastuzumab: A Herceptin Adjuvant Study Cardiac Marker Substudy. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(8):878–84. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.7916
26. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Tan TC et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circulation. Cardiovascular Imaging*. 2012;5(5):596–603. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321
27. Aula H, Skyttä T, Tuohinen S, Luukkaala T, Hämäläinen M, Virtanen V et al. ST2 levels increased and were associated with changes in left ventricular systolic function during a three-year follow-up after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *The Breast*. 2020;49:183–6. DOI: 10.1016/j.breast.2019.12.001
28. Zaorsky NG, Churilla TM, Egleston BL, Fisher SG, Ridge JA, Horwitz EM et al. Causes of death among cancer patients. *Annals of Oncology*. 2017;28(2):400–7. DOI: 10.1093/annonc/mdw604
29. Bhagat AA, Kalogeropoulos AP, Baer L, Lacey M, Kort S, Skopicki HA et al. Biomarkers and Strain Echocardiography for the Detection of Subclinical Cardiotoxicity in Breast Cancer Patients Receiving Anthracyclines. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(12):1710. DOI: 10.3390/jpm13121710
30. Cardinale D, Sandri MT, Martinoni A, Borghini E, Civelli M, Laman-tia G et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2002;13(5):710–5. DOI: 10.1093/annonc/mdf170
31. Semeraro GC, Cipolla CM, Cardinale DM. Role of Cardiac Biomarkers in Cancer Patients. *Cancers*. 2021;13(21):5426. DOI: 10.3390/cancers13215426
32. Wu Y, Gao D, Xue J, Zuo Z. Galectin-3 and Myeloperoxidase May Monitor Cancer-Therapy-Related Cardiotoxicity? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomolecules*. 2022;12(12):1788. DOI: 10.3390/biom12121788
33. 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