

Чистякова М. В., Гончарова Е. В.

ФГБОУ ВО «ЧГМА» МЗ РФ, 672090, Забайкальский край, Чита, ул. Горького, д. 39а

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА КАРДИОТОКСИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ХИМИОТЕРАПИИ: ВОЗМОЖНОСТИ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ключевые слова: химиотерапия, кардиотоксичность, кардиоонкология, кардиомиопатия, дисфункция миокарда, аритмия, фракция выброса

Ссылка для цитирования: Чистякова М. В., Гончарова Е. В. Ранняя диагностика кардиотоксических осложнений химиотерапии: возможности лучевых методов исследования. Кардиология. 2018;58(S12):11–17

РЕЗЮМЕ

Онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности во всем мире. Современное лечение онкологических больных повышает показатели выживаемости благодаря сильным химиотерапевтическим препаратам, применение которых сопровождается токсическим воздействием на кардиомиоциты. Основными проявлениями кардиотоксичности являются: дисфункция левого желудочка, ишемия миокарда, тромбоэмболические осложнения, хроническая сердечная недостаточность. В результате риск сердечно-сосудистой смертности может стать выше, чем риск смерти от опухолевого процесса. Поэтому важной задачей онкологов и кардиологов является ранняя диагностика кардиотоксических осложнений, чтобы своевременно начать лечение и снизить смертность от сердечно-сосудистой патологии у онкологических больных.

Chistyakova M. V., Goncharova E. V.

Chita State Medical Academy, Gorkogo 39a, Chita 672090, Transbaikalia Region

EARLY DIAGNOSIS OF CARDIOTOXIC COMPLICATIONS OF CHEMOTHERAPY: THE POSSIBILITY OF RADIATION RESEARCH METHODS

Keywords: chemotherapy, cardiotoxicity, cardioangiopathy, cardiomyopathy, myocardial dysfunction, arrhythmia, ejection fraction

For citation: Chistyakova M. V., Goncharova E. V. Early diagnosis of cardiotoxic complications of chemotherapy: the possibility of radiation research methods. Kardiologiya. 2018;58(S12):11–17

SUMMARY

Oncological diseases are the main causes of death in the world. Modern treatment of cancer patients contributes to an increase in survival rate due to strong chemotherapeutic drugs, the use of which is accompanied by toxic effects on cardiomyocytes. The main manifestations of cardiotoxicity are left ventricular dysfunction, myocardial ischemia, thromboembolic complications, chronic heart failure. As a result, the risk of cardiovascular mortality may be higher than the risk of death from the tumor process. An important task of oncologists and cardiologists is the early diagnosis of cardiotoxic complications in order to start treatment in time and reduce mortality from cardiovascular pathology in cancer patients.

Онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности во всем мире, уступая первенство лишь ССЗ [1]. Современная стратегия лечения онкологических больных способствует повышению показателей выживаемости благодаря сильным химиотерапевтическим препаратам, применение которых сопровождается токсическим воздействием на кардиомиоциты [1–5].

По характеру повреждающего действия выделяют два типа кардиотоксичности: необратимую дисфункцию миокарда (антрациклины) и обратимую (трастузумаб – таргетный препарат для лечения рака груди) [3]. Поражение сердца может возникать также при назначении таких цитостатических препаратов, как флуороу-

рацил, капецитабин, митоксантрон, цисплатин, таксаны [6–9]. В основе повреждающего действия антрациклинов на миокард лежит лизис миофибрилл, повреждение миоцитов [6, 7, 9], митохондрий [9, 10], разрушение эндотелиальных клеток и апоптоз кардиомиоцитов [11, 12]. Известно также, что антрациклины обладают непрямым повреждающим действием за счет образования свободных радикалов [13, 14]. Важную роль в развитии кардиомиопатии, обусловленной лечением антрациклинами, некоторые исследователи отводят АП [15]. Кардиальные эффекты могут развиваться непосредственно после введения антрациклинового антибиотика либо проявляются через месяцы и годы после лечения [16]. Дети, излечив-

шиеся от рака, получавшие антрациклины и/или метастазальную лучевую терапию, в последующей жизни имеют 15-кратное повышение риска развития СН в сравнении с аналогичной контрольной группой [17]. Основными проявлениями кардиотоксичности являются дисфункция ЛЖ, ишемия и ИМ, артериальная гипертензия, повышение числа сердечных сокращений, нарушения ритма и проводимости, удлинение интервала QT, тромбоэмболические осложнения, ХСН [4, 5, 18]. К дополнительным ФР относят режим химиотерапии, возраст, ожирение, гиподинамию, наличие ССЗ [6]. В результате риск сердечно-сосудистой смертности может стать выше, чем риск смерти от опухолевого процесса. Поэтому важной задачей врачей онкологов и кардиологов является ранняя диагностика кардиотоксических осложнений, чтобы своевременно начать лечение и снизить смертность от сердечно-сосудистой патологии у онкологических больных.

В литературе показано, что повышение уровня высокочувствительного тропонина (TnI) на фоне химиотерапии является не только наиболее ранним маркером кардиотоксического эффекта, но и предиктором дальнейшего развития дисфункции миокарда ЛЖ и СН. По данным исследования D. Cardinale и соавт., прирост TnI отмечается у 32% больных на фоне терапии антрациклинами [11, 19]. При этом измерения проводились серийно через 12, 24, 36 и 72 ч после окончания приема препарата. Появились данные и о возможности использования высокочувствительного TnI (повышение до 30 пг/мл) для диагностики кардиотоксичности [11].

В настоящее время стало возможным применение современных биомаркеров СН и фиброза миокарда: миелопероксидазы, галектина-3, растворимый рецептор подавления туморогенности 2 (sST-2). Так, в исследовании В. Ку и соавт. у пациенток с раком молочной железы, которые получали лечение антрациклинами, таксанами и трастузумабом, было установлено увеличение уровня TnI и миелопероксидазы через 3 месяца после начала лечения, что свидетельствует о кардиотоксическом повреждении миокарда [20]. Между тем в настоящее время нет четких критериев для продолжения или прекращения химиотерапии или таргетной терапии, основанных на патологических значениях сердечных биомаркеров.

Для диагностики кардиотоксических осложнений у онкологических больных используется электрокардиография, аритмии выявляются у 16–36% пациентов, получающих лечение [21]. Частота серьезных нарушений, таких как пароксизмальная тахикардия, фибрилляция и трепетание предсердий, блокады сердца составляет примерно 1% наблюдений [17]. Такие препараты как аклитаксел и талидомид могут привести к развитию дисфункции синусового узла, брадиаритмий и блокад

сердца [17]. Нередко регистрируются изменения сегмента ST и зубца Т, снижение вольтажа комплекса QRS. Удлинение интервала QT >500 мс и Δ QT (изменения от исходного) >60 мс может сопровождаться развитием жизнеугрожающих аритмий [21]. Так, применение триоксида мышьяка для лечения некоторых видов лейкемии и миеломы удлиняло интервал QT у 26–93% пациентов, после отмены препарата только в конце 8-й недели интервал QT возвращался к исходному [17].

Существует мнение, что наиболее приемлемым методом ранней диагностики кардиотоксических нарушений является ЭхоКГ [17]. Так, в рекомендациях Европейского общества кардиологов (2016 г.) для мониторинга состояния пациентов предлагается использовать ЭхоКГ для выявления дисфункции миокарда до, в процессе и после лечения рака [17]. Для больных группы низкого риска (нормальная исходная ЭхоКГ, отсутствие клинических ФР) следует проводить ЭхоКГ через каждые 4 цикла лечения HER2-блокаторами (белок, который может влиять на рост раковых клеток) или после 200 мг/м² доксорубицина (или эквивалента) при лечении антрациклинами. Более частое ЭхоКГ исследование может рассматриваться для пациентов с исходно измененной ЭхоКГ (сниженная или на нижней границе нормы ФВ ЛЖ, структурное заболевание сердца), а также с высоким исходным клиническим риском (предшествующая терапия антрациклинами, ИМ в анамнезе, лечение по поводу СН). Пациенты, завершившие химиотерапию высокими дозами антрациклинов (≥ 300 мг/м² доксорубицина или эквивалента), или пациенты, у которых развилась кардиотоксичность (например, поражение ЛЖ), требующая кардиопротективной терапии, должны повторять ЭхоКГ через 1 год и через 5 лет после завершения лечения рака.

Для измерения объема ЛЖ и ФВ у таких пациентов рекомендуется двухмерный биплановый метод Симпсона. Кардиальная дисфункция, возникшая вследствие лечения рака, определяется как снижение ФВ ЛЖ на >10% от исходного уровня или до значения меньше нижней границы нормы (<50%) [22–24]. Это снижение должно быть подтверждено при проведении повторной визуализации сердца через 2–3 недели после исходного диагностического обследования, показавшего начальное снижение ФВ ЛЖ [17]. Снижение ФВ ЛЖ можно дополнительно классифицировать как симптомное, бессимптомное, в ряде случаев обратимое [17]. Хотя точный интервал между исследованиями не установлен, ЭхоКГ следует повторять, чтобы подтвердить восстановление или для выявления обратимой дисфункции ЛЖ. По мнению экспертов, для серийной оценки функции миокарда у больных раком измерения ФВ ЛЖ, морфофункциональных

показателей сердца необходимо выполнять одному и тому же специалисту на том же оборудовании, чтобы свести к минимуму вариабельность результатов между исследователями [25].

С помощью ЭхоКГ можно выявить другие осложнения лечения рака: вовлечение клапанов сердца, перикарда, нарушение диастолической функции ЛЖ, а также признаки легочной гипертензии (ЛГ) [17]. ЛГ – редкое, но серьезное осложнение терапии некоторыми противоопухолевыми средствами, а также при пересадке стволовых клеток костного мозга [17]. Препарат из группы ингибиторов тирозинкиназы (tyrosine-kinase inhibitors – TKI) иматиниб улучшает гемодинамику у пациентов с развившейся артериальной ЛГ (ЛАГ) [21]. Однако лекарственное средство той же группы TKI, дазатиниб, применяемый в качестве терапии «второй линии» при хроническом миелобластном лейкозе, способен вызывать тяжелую прекапиллярную ЛАГ [25]. Она проявляется через 8–40 месяцев после начала приема дазатиниба с клиническими и гемодинамическими проявлениями, наводящими на мысли о ЛАГ. В отличие от других форм ЛАГ эта форма часто обратима после прекращения приема лекарства или его замены другим TKI, таким как нилотиниб. Не так давно предполагалось, что циклофосфамид и другие алкилирующие препараты способствуют развитию окклюзивного поражения легочных вен, затрагивающего преимущественно малые венулы и представляющего собой наиболее тяжелую форму ЛГ, не имеющую эффективного фармакологического лечения [17]. Если подозревается лекарственно обусловленная ЛАГ, рекомендуется консультация специалистов по ЛГ, чтобы оценить показания к катетеризации правых отделов сердца. Следует провести мультидисциплинарный консилиум онкологов и гематологов, чтобы взвесить аргументы «за» и «против» – продолжать противоопухолевую терапию вместе с лечением ЛГ, остановить лечение или заменить лекарство, «виновное» в развитии осложнения. ЛГ, вызванная дазатинибом, часто обратима после его отмены, хотя обычно без полного восстановления нормальной гемодинамики правых отделов сердца [17].

Исследование диастолической дисфункции широко распространено у онкобольных как до, так и во время лечения, между тем нет данных, свидетельствующих о том, что эти проявления могут служить основой для прекращения терапии [17].

Острый перикардит может возникать при использовании нескольких химиотерапевтических препаратов (преимущественно антрациклинов, но также циклофосфамида, цитарабина и блеомицина), при этом как раз во время проведения лучевой терапии он развивается нечасто и обычно связан с перикардальными

медиастинальными опухолями. Острый перикардит с типичной болью в грудной клетке, лихорадкой, изменениями сегмента ST и зубца T и большим выпотом, приводящим к тампонаде сердца, может возникнуть через 2–145 месяцев после проведения лучевой терапии грудной клетки, абсолютная суммарная заболеваемость составляет 2–5%. Запоздалое поражение перикарда может развиваться спустя 6 месяцев – 15 лет после лучевой терапии и включает перикардит и хронический перикардальный выпот (обычно бессимптомный). В большинстве случаев он разрешается спонтанно, есть сообщения о возникновении хронического и/или констриктивного перикардита после высокоинтенсивной лучевой терапии у 20% пациентов [25].

В некоторых исследованиях показано развитие инфекционного эндокардита, миокардита. Определяется данная патология не более чем у 3% больных, основными возбудителями могут быть бактерии, грибы, а также применение лучевой терапии [26]. Известно, что лучевая терапия в комплексном лечении онкологических больных также сопровождается повреждением эндотелия коронарных артерий, способствует формированию фиброза и кальцификации корня аорты, створок аортального клапана, кольца митрального клапана, основания и средней части створок митрального клапана без вовлечения кончиков створок митрального клапана и комиссур, что позволяет дифференцировать его от ревматического поражения [17].

В последнее десятилетие получила развитие методика оценки функционального состояния миокарда – speckle-tracking, разновидность ЭхоКГ, позволяющая оценить смещение, скорость движения, деформацию и скорость деформации миокарда [27]. В ряде исследований применялась данная технология для раннего выявления дисфункции ЛЖ на фоне противоопухолевой терапии [17]. Показано, что уже через месяц после лечения антрациклинами данным методом можно выявить ухудшение показателей глобальной продольной деформации миокарда (GLS), при этом размеры и ФВ ЛЖ еще не меняются [17]. Сообщалось, что GLS точно прогнозирует последующее снижение ФВ ЛЖ [25]. Так, в 2012 г. было проведено исследование, в котором наблюдалась 81 женщина с впервые выявленным раком молочной железы, пациентки получали лечение антрациклинами, а затем таксанами и трастузумабом [28]. Каждые 3 месяца им проводились ЭхоКГ и анализ крови на маркеры кардиотоксичности. При ЭхоКГ оценивались ФВ ЛЖ, пиковая продольная, радиальная и циркулярная деформации ЛЖ и определялись биомаркеры в крови: тропонин I, NTproBNP, рецептор ST2. Установлено, что определение пиковой систолической скорости продольной деформации и тропо-

нина I по завершении лечения антрациклинами предсказывает последующее развитие кардиотоксичности, при этом не было обнаружено связи между ФВ ЛЖ, молекул натрийуретическим гормоном, интерлейкином-ST2 и кардиотоксичностью. В другом исследовании было установлено, что снижение GLS менее -19% после терапии антрациклинами является независимым предиктором развития систолической дисфункции у пациенток, которым был назначен трастузумаб [28]. В недавнем исследовании показано, что относительное процентное снижение GLS $>15\%$ от исходного значения считается патологическим и является маркером ранней субклинической дисфункции ЛЖ [17].

Контрастная ЭхоКГ показана пациентам с плохой визуализацией сердца для более точного определения границы эндокарда ЛЖ. Стресс-ЭхоКГ может быть полезна при обследовании пациентов с промежуточной или высокой клинической предсказательной ценностью ИБС, но данные о прогнозе СН у больных раком отсутствуют [21].

Для более точной диагностики используется трехмерная ЭхоКГ (3D ЭхоКГ) [29, 30]. Так, P. Thavendiganathan, как и до него J. Walker, показал, что измерение ФВ ЛЖ на 3D ЭхоКГ более точно по сравнению с обычной ЭхоКГ и может даже сравниваться с магнитно-резонансной томографией (МРТ) [31, 32]. МРТ можно считать методом ранней диагностики кардиотоксичности, так как она предоставляет информацию, которую S. Vasu и W.G. Hundley разделили на 5 групп [33]: обнаружение анатомических и структурных аномалий, включая поражения клапанов сердца, перикарда, наличие метастазов [33, 34]; выявление поражения на клеточном уровне [35, 36]; контроль за функцией ЛЖ [37, 38]; оценка повреждения сосудов [39, 40]; оценка повреждения сердечной мышцы, перикарда, особенно у больных с облучением грудной клетки [41, 42]. Отсроченное контрастирование гадолинием может быть полезно для выявления рубцевания или фиброза, которые могут иметь прогностическое значение применительно к нарушениям функции ЛЖ. Использование уникальных возможностей МРТ для характеристики тканей (например, воспаления и отека) будет зависеть от принятия T1 и T2 картирования и подсчета доли внеклеточного объема. Диффузный антрациклиновый фиброз нельзя оценить обычными методами позднего контрастирования гадолинием [17]. Это исследование обладает высоким пространственным и временным разрешением, не подвергает пациента воздействию ионизирующей радиации и подходит для повторного обследования в динамике. Именно поэтому Американский колледж кардиологов и Американская ассоциация сердца при-

знают его, как способ выявления дисфункции ЛЖ после химиотерапии [43].

Однако этот метод не может быть рекомендован в рутинной практике из-за высокой стоимости обследования и не подходит для пациентов с имплантированными металлическими устройствами [44].

С помощью позитронно-эмиссионной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии исследуют способность захвата меченых частиц тканью миокарда, например, метайодбензилгуанедина (МИБГ), меченного ^{123}I , отражающего нейрональную целостность. Его поглощение с последующим высвобождением позволяет оценить адренергическую функцию, при этом отмечено, что чем медленнее происходит высвобождение радиофармпрепарата, тем больше вероятность развития СН [45, 46]. K. L. Gabrielson и соавт. на животных показали связь значительного дозозависимого увеличения поглощения $^{99\text{mTc}}$ -Annexin V миокардом с развитием в дальнейшем дисфункции ЛЖ (данные подтверждались гистопатологическими и иммуногистохимическими методами) [47]. Неоднозначные результаты получены при исследовании меченых химиотерапевтических препаратов. T. M. Behr и соавт. [48] наблюдали пониженное поглощение миокардом меченого ^{111}In трастузумаба у пациентов с СН и аритмиями, а P. J. Perik и соавт. [49] не отметили этого эффекта во время лечения трастузумабом.

Существуют также другие методы исследования сердца с целью выявления кардиотоксичности, например, разработанная еще в 1970 г. радионуклидная равновесная ангиография. В исследовании у пациентов после лечения антрациклинами измеряли ФВ ЛЖ, при этом у 19% пациентов со снижением ФВ ЛЖ более чем на 10% от исходного уровня или со снижением ее абсолютной величины менее 50% развилась СН [50, 51]. Есть данные по оценке диастолической функции ЛЖ методом радионуклидной равновесной вентрикулографии; при измерении временных кривых пиковой скорости заполнения выявлена связь с объемом заполнения и диастолической дисфункцией ЛЖ, снижение этих показателей коррелирует с одновременным снижением ФВ ЛЖ [52]. В исследовании A. Cochet и соавт. показано, что сокращение времени достижения пика скорости наполнения у пациентов еще до лечения является независимым предиктором трастузумаб-опосредованной кардиотоксичности [53]. В настоящее время эти методы не распространены, поскольку не позволяют оценить состояние клапанных структур сердца и перикарда, а пациенты при их использовании подвергаются воздействию ионизирующего излучения.

Истинную распространенность хронической кардиотоксичности установить достаточно сложно в силу

разных ее определений, а также вследствие недостаточного времени наблюдения за больными в рамках клинических исследований [54]. Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что распространенность ХСН составляет 3% у больных, получающих кумулятивную дозу доксорубина 400 мг/м², вероятность ее увеличивается до 7,5% при общей дозе 550 мг/м² и до 18% – при 700 мг/м² [55]. При сочетанной терапии доксорубином и трастузумабом дисфункция миокарда развивается в 27% случаев [22]. У пожилых пациентов (старше 67 лет) частота развития антрациклиновой кардиомиопатии в течение 3 лет после лечения достигает 42% [15]. В долгосрочном проспективном исследовании у 120 больных с распространенным раком молочной железы, у пациенток, получивших высокие кумулятивные дозы эпирубина, (850–1000 мг/м²) риск развития ХСН составил 11% через 1 год после терапии, а через 5 лет – 20% [16]. Основываясь на этих наблюдениях, представляется оправданным проведение регулярного и длительного наблюдения за пациентами с ФР развития кардиотоксичности и за пожилыми пациентами, которые получали антрациклины.

Таким образом, современные химиотерапевтические препараты, несмотря на значительное улучшение прогноза онкологических больных, обладают выраженным кардиотоксическим эффектом с нарушением систолической и диастолической функции миокарда и развитием ХСН. Поэтому основной задачей врачей является проведение ранней диагностики осложнений, при этом предпочтительно использовать ЭхоКГ с оценкой показателей деформации миокарда (при необходимости контрастную, трехмерную и стресс-ЭхоКГ), радионуклидную диагностику, МРТ и определение высокочувствительных тропонинов в динамике. В процессе лечения и дальнейшего наблюдения следует использовать одинаковые методики и/или биомаркеры, не рекомендуется их замена, а точные сроки и периодичность выполнения визуализирующих методик и лабораторных анализов зависят от специфического противоопухолевого лечения, общей накопленной дозы кардиотоксической химиотерапии, схемы и длительности введения и исходного сердечно-сосудистого риска у пациента. Необходимо проводить дальнейшие исследования по изучению влияния химиотерапевтических препаратов на миокард для выработки стратегии ранней диагностики кардиотоксических осложнений и снижения смертности пациентов, перенесших онкологические заболевания.

*В отношении данной работы
конфликт интересов отсутствует.*

**Продлевает
трудоспособность
пациента
с артериальной
гипертензией***



- Доказанная органопротекция¹
- Более сильное антигипертензивное действие в сравнении с первым поколением сартанов²
- Сохраняет антигипертензивный эффект после пропущенного приема препарата²

**Производитель – фармацевтический завод
«Польфарма» АО, Польша**

*Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее// Журнал Сердечная Недостаточность. Том 16, №5, 2015. – С.303-310.

¹Kjeldsen S.E. et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension// Journal of Hypertension. – 2010. – №24. – P. 263-273.

²Mancia G. et al. Comparison of Angiotensin II Receptor Blockers: Impact of Missed Doses of Candesartan Cilexetil and Losartan in Systemic Hypertension// AJC. – 1999. – №84. – P. 285.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ РУ ЛП-002665
Информация для медицинских и фармацевтических работников

1. Мерабишвили В. М. Эпидемиология и выживаемость больных раком молочной железы. Вопросы онкологии. 2013;59(3):314–9. [Merabishvili V. M. Epidemiology and survival of breast cancer patients. *Voprosy onkologii*. 2013;59(3):314–9.]
2. Васюк Ю. А., Школьник Е. Л., Несветов В. В., Школьник Л. Д., Селезнева М. Г. Кардиоонкология: современные аспекты диагностики сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии. Журнал Сердечная Недостаточность. 2016;17(6):383–7. [Vasyuk Yu. A., Shkolnik E. L., Nesvetov V. V., Shkolnik L. D., Selezneva M. G. Cardio-oncology: Current aspects in diagnostics for cardiovascular complications of antitumor therapy. *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(6):383–7.]. DOI: 10.18087/rhf.2016.6.2327
3. American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures 2007—2008. Atlanta: American Cancer Society, Inc.:1–36. Av. at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/breast-cancer-facts-and-figures-2007-2008.pdf>
4. O'Shaughnessy J, Twelves C, Aapro M. Treatment for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer. *The Oncologist*. 2002;7 Suppl 6:4–12. PMID: 12454314
5. Higgins AY, O'Halloran TD, Chang JD. Chemotherapy-induced cardiomyopathy. *Heart Failure Reviews*. 2015;20(6):721–30. DOI: 10.1007/s10741-015-9502-y
6. Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, Douglas PS, Mackey JR. Early Breast Cancer Therapy and Cardiovascular Injury. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(15):1435–41. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.06.037
7. Jones RL, Ewer MS. Cardiac and cardiovascular toxicity of nonanthracycline anticancer drugs. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2006;6(9):1249–69. DOI: 10.1586/14737140.6.9.1249
8. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of Cancer Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(30):7685–96. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.789
9. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, Dallabrida SM, Zurakowski D, Nguyen L et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *The Lancet*. 2007;370(9604):2011–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61865-0
10. Delemasure S, Vergely C, Zeller M, Cottin Y, Rochette L. Prévention de la cardiotoxicité des anthracyclines : approche fondamentale des mécanismes mis en jeu ; relations avec les données cliniques. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 2006;55(2):104–12. DOI: 10.1016/j.ancard.2006.02.005
11. Васюк Ю. А., Школьник Е. Л., Несветов В. В., Школьник Л. Д., Варлан Г. В. Кардиоонкология: современные аспекты профилактики антрациклиновой кардиотоксичности. Кардиология. 2016;56(12):72–9. [Vasyuk Yu. A., Shkolnik E. L., Nesterov V. V., Shkolnik L. D., Varlan G. V. Cardiooncology: Current Aspects of Prevention of Anthracycline Toxicity. *Kardiologiya*. 2016;56(12):72–9.]. DOI: 10.18565/cardio.2016.12.72-79
12. Singal PK, Iliskovic N, Li T, Kumar D. Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1997;11(12):931–6. PMID: 9337145
13. Van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients.
14. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2010;21 Suppl 5:v277–282. DOI: 10.1093/annonc/mdq200
15. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. Incidence of Heart Failure or Cardiomyopathy After Adjuvant Trastuzumab Therapy for Breast Cancer. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(24):2504–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.068
16. Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2002;13(5):699–709. PMID: 12075737
17. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Astegiano 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
18. Jouven X, Escolano S, Celermaier D, Empana J-P, Bingham A, Hermine O et al. Heart Rate and Risk of Cancer Death in Healthy Men. *PLoS ONE*. 2011;6(8):e21310. DOI: 10.1371/journal.pone.0021310
19. Cardinale D. Prognostic Value of Troponin I in Cardiac Risk Stratification of Cancer Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy. *Circulation*. 2004;109(22):2749–54. DOI: 10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC
20. Ky B, Putt M, Sawaya H, French B, Januzzi JL, Sebag IA et al. Early Increases in Multiple Biomarkers Predict Subsequent Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer Treated With Doxorubicin, Taxanes, and Trastuzumab. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(8):809–16. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.061
21. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *The Lancet Oncology*. 2011;12(9):841–51. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70201-7
22. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, Shak S, Paton V, Ashby M et al. Cardiac Dysfunction in the Trastuzumab Clinical Trials Experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(5):1215–21. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.5.1215
23. Tan-Chiu E, Yothers G, Romond E, Geyer CE, Ewer M, Keefe D et al. Assessment of Cardiac Dysfunction in a Randomized Trial Comparing Doxorubicin and Cyclophosphamide Followed by Paclitaxel, With or Without Trastuzumab As Adjuvant Therapy in Node-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Overexpressing Breast Cancer: NSABP B-31. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(31):7811–9. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.4091
24. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2005;18(12):1440–63. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005
25. Рабочая группа по онкологическим заболеваниям и сердечно-сосудистой токсичности Европейского общества кардиологов (ЕОК). Меморандум по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой Комитета по практике ESC 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;22(3):105–39. [The task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the european society of cardiology (ESC). 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(3):105–39.]
26. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, Mariscal CS, Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(4):743–9. PMID: 12932613
27. Алахин М. Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение. – М.: Видар-М; 85 с. [Alekhin M. A. Ultrasound methods for assessment of myocardial deformation and their clinical significance. – М.: Vidar-M, 2012. – 85p.]. ISBN 978-5-88429-164-5
28. 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
29. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3-Dimensional Echocardiography in Measuring Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(20):1799–808. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.037
 30. Jenkins C, Moir S, Chan J, Rakhit D, Haluska B, Marwick TH. Left ventricular volume measurement with echocardiography: a comparison of left ventricular opacification, three-dimensional echocardiography, or both with magnetic resonance imaging. *European Heart Journal*. 2008;30(1):98–106. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn484
 31. Thavandiranathan P, Grant AD, Negishi T, Plana JC, Popović ZB, Marwick TH. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(1):77–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.035
 32. Walker J, Bhullar N, Fallah-Rad N, Lytwyn M, Golian M, Fang T et al. Role of Three-Dimensional Echocardiography in Breast Cancer: Comparison with Two-Dimensional Echocardiography, Multiple-Gated Acquisition Scans, and Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(21):3429–36. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7294
 33. Vasu S, Hundley W. Understanding cardiovascular injury after treatment for cancer: an overview of current uses and future directions of cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15(1):66. DOI: 10.1186/1532-429X-15-66
 34. Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS, Lipshultz SE. Radiation-associated cardiovascular disease. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2003;45(1):55–75. PMID: 12482572
 35. Thompson RC, Canby RC, Lojeski EW, Ratner AV, Fallon JT, Pohost GM. Adriamycin cardiotoxicity and proton nuclear magnetic resonance relaxation properties. *American Heart Journal*. 1987;113(6):1444–9. PMID: 3591613
 36. Wassmuth R, Lentzsch S, Erdbruegger U, Schulz-Menger J, Doerken B, Dietz R et al. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging—A pilot study. *American Heart Journal*. 2001;141(6):1007–13. DOI: 10.1067/mhj.2001.115436
 37. Grothues F, Smith GC, Moon JCC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *The American Journal of Cardiology*. 2002;90(1):29–34. PMID: 12088775
 38. Stoodley PW, Richards DAB, Hui R, Boyd A, Harnett PR, Meikle SR et al. Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *European Journal of Echocardiography*. 2011;12(12):945–52. DOI: 10.1093/ejehocardi/jer187
 39. Chaosuwanakitt N, D'Agostino R, Hamilton CA, Lane KS, Ntim WO, Lawrence J et al. Aortic Stiffness Increases Upon Receipt of Anthracycline Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(1):166–72. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.8527
 40. Eckman DM, Stacey RB, Rowe R, D'Agostino R, Kock ND, Sane DC et al. Weekly Doxorubicin Increases Coronary Arteriole Wall and Adventitial Thickness. *PLoS ONE*. 2013;8(2):e57554. DOI: 10.1371/journal.pone.0057554
 41. Holmes MD. Physical Activity and Survival After Breast Cancer Diagnosis. *JAMA*. 2005;293(20):2479. DOI: 10.1001/jama.293.20.2479
 42. Jacobi B, Bongartz G, Partovi S, Schulte A-C, Aschwanden M, Lumsden AB et al. Skeletal muscle BOLD MRI: From underlying physiological concepts to its usefulness in clinical conditions. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2012;35(6):1253–65. DOI: 10.1002/jmri.23536
 43. Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert Consensus Document on Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(23):2614–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.011
 44. Селиверстова Д. В., Евсина О. В. Кардиотоксичность химиотерапии. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016;15(1):50–7. [Seliverstova D. V., Evsina O. V. Cardiotoxicity of chemotherapy. *Russian Heart Journal*. 2016;15(1):50–7.]. DOI: 10.18087/rhj.2016.1.2115
 45. Nakata T, Miyamoto K, Doi A, Sasao H, Wakabayashi T, Kobayashi H et al. Cardiac death prediction and impaired cardiac sympathetic innervation assessed by MIBG in patients with failing and nonfailing hearts. *Journal of Nuclear Cardiology: Official Publication of the American Society of Nuclear Cardiology*. 1998;5(6):579–90. PMID: 9869480
 46. Wakasugi S, Fischman AJ, Babich JW, Aretz HT, Callahan RJ, Nakaki M et al. Metaiodobenzylguanidine: evaluation of its potential as a tracer for monitoring doxorubicin cardiomyopathy. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. 1993;34(8):1283–6. PMID: 8326385
 47. Gabrielson KL, Mok GSP, Nimmagadda S, Bedja D, Pin S, Tsao A et al. Detection of dose response in chronic doxorubicin-mediated cell death with cardiac technetium 99m annexin V single-photon emission computed tomography. *Molecular Imaging*. 2008;7(3):132–8. PMID: 19123983
 48. Behr TM, Behe M, Wormann B. Trastuzumab and Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(13):995–6. DOI: 10.1056/NEJM200109273451312
 49. Perik PJ, Lub-De Hooij MN, Gietema JA, van der Graaf WTA, de Korte MA, Jonkman S et al. Indium-111–Labeled Trastuzumab Scintigraphy in Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(15):2276–82. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.8448
 50. Schwartz RG, McKenzie WB, Alexander J, Sager P, D'Souza A, Manatunga A et al. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. *The American Journal of Medicine*. 1987;82(6):1109–18. DOI: 10.1016/0002-9343(87)90212-9
 51. Schwartz RG, Jain D, Storozynsky E. Traditional and novel methods to assess and prevent chemotherapy-related cardiac dysfunction non-invasively. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2013;20(3):443–64. DOI: 10.1007/s12350-013-9707-1
 52. Cottin Y, Touzery C, Coudert B, Gilles A, Walker P, Massing JL et al. Impairment of diastolic function during short-term anthracycline chemotherapy. *British Heart Journal*. 1995;73(1):61–4. PMID: 7888264
 53. Cochet A, Quilichini G, Dygai-Cochet I, Touzery C, Toubreau M, Berriolo-Riedinger A et al. Baseline diastolic dysfunction as a predictive factor of trastuzumab-mediated cardiotoxicity after adjuvant anthracycline therapy in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011;130(3):845–54. DOI: 10.1007/s10549-011-1714-9
 54. Овчинников А. Г., Виценя М. В., Агеев Ф. Т. Роль кардиолога в ведении больных, получающих антрациклины. Раннее выявление и профилактика антрациклиновой кардиомиопатии. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2015;16(6):396–404. [Ovchinnikov A. G., Vitsenya M. V., Ageev F. T. Role of a cardiologist in management of patients receiving anthracyclines. Early detection and prevention of anthracycline-induced cardiomyopathy. *Russian Heart Failure Journal*. 2015;16(6):396–404.]. DOI: 10.18087/rhfj.2015.6.2159
 55. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL, Von Hoff AL, Rozenzweig M et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Annals of Internal Medicine*. 1979;91(5):710–7. PMID: 496103

Материал поступил в редакцию 16/06/2018