

Obrezan A. G.^{1,2}, Shcherbakova N. V.¹

¹ St. Petersburg State University, Russia

² SOGAZ International Medical Center, St. Petersburg, Russia

PATHOGENETIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF MYOCARDIAL PATHOLOGY IN PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS: THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM

The myocardium, which has a high metabolic activity, responds to metabolic disorders and energy imbalance induced by a growing malignant tumor. In addition, the tumor itself can produce substances that directly affect metabolic processes and the life cycle of cells not involved in the neoplastic process, including cardiomyocytes. This review summarized and systematized current data on individual aspects of detrimental effects of oncogenes and tumor-related factors on the heart muscle and morpho-functional changes in the cardiovascular system of oncology patients. Also, the authors described in detail development of these pathogenetic mechanisms.

Keywords Secondary myocardial injuries; cardiomyopathy in oncology patients

For citation Obrezan A. G., Shcherbakova N. V. Pathogenetic mechanisms of development of myocardial pathology in patients with malignant tumors: the current state of the problem. *Kardiologiia*. 2020;60(2):142–154. [Russian: Обрезан А. Г., Щербакова Н. В. Патогенетические механизмы развития патологии миокарда у больных со злокачественными новообразованиями: современное состояние проблемы. *Кардиология*. 2020;60(2):142–154]

Corresponding author Shcherbakova Natalia. E-mail: dr-lnv@yandex.ru

В 1968 году G. E. Burch с соавт. опубликовали данные исследования, в котором показали, что масса сердца у пациентов, умерших в результате онкологического заболевания, меньше, чем среднепопуляционная [1]. В 1980 г. более чем на 4 700 аутопсийных исследованиях L. Houten и A. A. Reilley выявили, что среди умерших со злокачественными новообразованиями (ЗНО) в 11% случаев причиной смерти была сердечно-сосудистая патология. Чаще всего наблюдались инфекционное поражение сердца, лекарственно-индуцированная кардиотоксичность, электролитные нарушения, однако в 20% случаев причиной смерти было нарушение сердечной функции, ассоциированное с опухолью [2]. В исследовании R. Mamidanna сердечные причины смерти регистрировались в 13,5% (в течение 30 дней после селективной резекции колоректального рака) и 5,7% случаев (в течение года после резекции) у пациентов до 65 лет (при предшествующей сопутствующей сердечной патологии у 5,2%), в то время как в той же возрастной группе смертность от сердечной патологии составляет всего 0,4–0,5% [3]. Это свидетельствует о том, что причинами сердечной смерти у онкологических больных являются не только последствия предшествующих кардиоваскулярных заболеваний. W. McBride и его группа выявили, что у 50% больных со множественной миеломой на фоне опухолевого процесса развивалась сердечная недостаточность (CH) [4]. C. Drott и K. Lundholm выявили снижение потребления кислорода миокардом на экспериментальной модели рака [5].

В многочисленных работах описываются клинические проявления поражения сердечно-сосудистой си-

стемы у онкологических больных, характерные гистологические, ультраструктурные изменения и нарушение биохимизма кардиомиоцитов, однако терминология для обозначения этой патологии не является общепринятой. В зарубежной литературе разные авторы обозначают нарушение структуры и функции сердца, ассоциированное с течением опухолевого процесса, как «сердечная атрофия» (cardiac atrophy), «опухоль-ассоциированная кардиомиопатия» (cancer-associated cardiomyopathy), «сердечная кахексия» (cardiac cachexia), атрофическое ремоделирование миокарда (cardiac atrophic remodeling), а иногда авторы вообще избегают отчетливого определения этой патологии, употребляя словосочетания «повреждение сердца/миокарда» (cardiac injury или altered cardiac muscle). По нашему мнению, к обозначению комплекса структурных и метаболических изменений сердца при онкопатологии подходит термин «кардиомиопатия» (КМП). Согласно определению, предложенному в 2006 году Американской кардиологической ассоциацией (ААС), наиболее принятому сегодня в мире и взятому за основу в руководстве по кардиологии Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2010 года, «КМП – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии (часто генетически обусловленных), сопровождающихся механической и/или электрической дисфункцией миокарда и (в ряде случаев) непропорциональной гипертрофией или дилатацией» [6, 7]. Учитывая, что течение опухолевого процесса сопровождается комплексом доказанных на экспериментальных моделях и в клинических исследованиях структурных и функцио-

нальных изменений сердечной мышцы, мы считаем корректным использование термина «кардиомиопатия» для обозначения патологии сердца, вызванной наличием ЗНО. Тем не менее индуцированная опухолевым процессом КМП, как и многие другие вторичные КМП, не нашла своего места в классификации Всемирной Организации Здравоохранения 1995 года. Также и в более поздней классификации ААС (2006) среди множества различных этиопатогенетических вариантов КМП, развивающаяся у онкологических больных, не отражена. В то же время патогенетические механизмы поражения миокарда при онкологических процессах, несомненно, нацеливают на терминологическое применение КМП.

Общие механизмы влияния опухоли на метаболизм и энергетику кардиомиоцитов

Опухолевые процессы в той или иной степени приводят к нарушению обмена веществ и энергетическому дисбалансу, что обусловлено взаимоотношениями здоровых и малигнизированных клеток. Миокард, обладающий высокой метаболической активностью и чувствительный к нейрогуморальным влияниям, безусловно, реагирует на изменения гомеостаза под действием растущего ЗНО. Развивающиеся изменения электролитного, белкового, липидного, углеводного обменов, коагулопатия, эндогенная интоксикация продуктами распада опухоли, анемия, гормональные и иммунологические нарушения способны негативно влиять на метаболизм и энергетику кардиомиоцитов, приводя впоследствии к дисфункции и структурным изменениям сердца.

Нарушение углеводного обмена при ЗНО и его влияние на кардиомиоциты

Первые исследования, посвященные проблемам взаимодействия интактных и опухолевых клеток в организме, появились в начале XX века, на заре становления биохимии как отдельной науки. Именно тогда было показано, что рост опухоли сопровождается повышенным потреблением глюкозы и кислородным голоданием, причем в опытах *in vitro* доказана более высокая жизнеспособность малигнизированных клеток по сравнению со здоровыми в условиях гипоксии и более быстрая утилизация ими глюкозы (эффект Варбурга) [8].

Начиная со второй половины XX века, когда биохимия прочно укрепилась в рядах медико-биологических наук и в ее арсенале появлялись новые методы исследований, активно разрабатывались различные теории канцерогенеза, изучались молекулярные механизмы индукции, роста и регуляции ЗНО, предметом многих работ стал вопрос о системном действии опухолей и патогенетических основах этого влияния. Так, в 1974 году В. С. Шапот, изучая системное действие опухоли, отмечал, что она

конкурирует с интактными тканями за необходимые для ее роста метаболиты (аминокислоты, глюкозу, микроэлементы, нуклеиновые основания, витамины и др.), и назвал это феноменом «субстратной ловушки» [9]. Известно, что в озлокачествленных клетках основным источником аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) является гликолиз – неэкономичная форма обеспечения метаболических процессов, так называемый энергетический атипизм опухолевой ткани. Скорость потребления опухолью глюкозы гораздо больше скорости ее поступления в кровь, что ведет к развитию гипогликемии и к снижению содержания глюкозы в тканях. В ответ на гипогликемический эффект развивается гиперфункция коры надпочечников. Увеличение секреции глюкокортикоидов, направленное на обеспечение глюконеогенеза, параллельно приводит к активизации катаболических процессов, усиливая дистрофические процессы в миокарде. «Гипогликемическое давление» служит триггером энергетического дефицита клеток организма, в том числе кардиомиоцитов, и пусковым механизмом неспецифического действия опухоли. Кроме того, у пациентов со ЗНО продемонстрировано развитие инсулинорезистентности, что усугубляет энергетическое голодание тканей [10]. Более того, D. Humberstone с соавт. (1988) показали значимую зависимость метаболизма глюкозы и скорости глюконеогенеза от гистологической структуры опухоли. Так, скорость глюконеогенеза у пациентов с саркомами была в 2–3 раза выше, чем в контрольной группе, а у пациентов с верифицированной лимфомой – значительно не отличалась [11]. Оказалось, что особенности дисметаболических изменений зависят и от локализации новообразования. Так, D. Dempsey (1984) выявил, что у пациентов со ЗНО органов желудочно-кишечного тракта активность глюконеогенеза была на 70% выше, чем у здоровых лиц [12].

Нарушения обмена белков как патогенетический механизм КМП, ассоциированной с опухолевым процессом

В течение длительного времени организм пытается компенсировать системное влияние опухоли, но в конечном итоге это приводит к уменьшению снабжения органов кислородом, иммуносупрессии и дистрофическим изменениям. Метаболический атипизм проявляется в перестройках, направленных на обеспечение роста ЗНО, усиленный синтез онкобелков, приспособление к относительному дефициту кислорода. Утратившая контроль над процессами деления и апоптоза клетка активно синтезирует эмбриональные белки, изоэнзимы некоторых ферментов и других соединений, обеспечивающих рост новообразования (стимуляторы ангиогенеза и паракринные регуляторы). Попадая в системный кровоток и имея

гормоно- и медиаторо-подобные свойства, эти соединения могут вызывать патофизиологические реакции, клинически проявляющиеся симптомами, объединенными в паранеопластический синдром. Высокая активность синтетических процессов в опухоли требует повышенного потребления азотистых оснований, аминокислот (опухоль – «ловушка азотистых соединений») [13]. Клиницистам хорошо известны проявления нарушения белкового обмена у онкологических больных в виде гипоальбумин- и гипопроteinемии, прогрессирующего снижения массы тела вплоть до раковой кахексии [14, 15]. Многие исследователи подтверждают на лабораторных моделях грызунов, что опухолевому процессу и раковой кахексии сопутствует изменение белкового обмена с преобладанием катаболических процессов, что, вкпе с нарушением всасывания и усвоения белков [16], ведет к развитию белковой недостаточности, кахексии и дистрофии миокарда [17–22].

Кроме неспецифического действия опухоли, заключающегося в конкурентной борьбе малигнизированных клеток за метаболиты, выяснилось, что растущее ЗНО синтезирует само или способствует выработке организмом в ответ на представление опухолевых антигенов специфических сигнальных веществ – цитокинов. Ряд исследований подтвердил роль продуцируемых в организме интерлейкинов-1 и 6 (IL-1, IL-6), фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерферона- γ (INF- γ) и цитокинов группы факторов роста и имплантации, а также производимых малигнизированными клетками фактора индукции протеасом и липид-индуцирующего фактора в развитии дисфункции миокарда на лабораторной модели и у пациентов с раковой кахексией [23]. Известно, что гиперпродукция TNF- α коррелирует с деградацией фибриллярного коллагена, активацией апоптоза и гипертрофией кардиомиоцитов. TNF- α и IL-1 связаны с развитием ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) и формированием СН [24]. Взаимодействуя с рецепторами кардиомиоцитов, перечисленные выше провоспалительные цитокины запускают каскадные пути через митоген-активируемый протеинкиназный (МАРК) путь и систему каспаз, что приводит к апоптозу клеток миокарда. Роль цитокинов в развитии КМП на фоне опухолевого процесса показана на модели грызунов. По данным отдельных исследований, IL-6 через P44/42 МАРК влияет на убикитин-протеасомную систему, ускоряя деградацию белков кардиомиоцитов [18]. Влияние на серин-специфическую I κ B киназу (IKK) вызывает фосфорилирование и последующую деградацию I κ B, что, в свою очередь, влияет на NF- κ B (NF- κ B) – универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла. Так как он находится в цитоплазме клетки в неактивном состоянии

в комплексе с ингибиторным белком I κ B, то деградация I κ B приводит к тому, что NF- κ B высвобождается от ингибирующего комплекса, транслоцируется в ядро и активирует транскрипцию контролируемых генов, отвечающих за апоптоз и протеасомную аутофагию. Повышение уровня IL-6 и представления его рецептора были выявлены в миокарде мышечной линии C-26 [18], в этом же исследовании получены данные по активации сигнальных путей, опосредованных NF- κ B и каспазами. Влияние на NF- κ B реализуется и через белок, относящийся к семейству TNF – TNF-связанный индуктор апоптоза (TWEAK) и его рецептор Fn14, их концентрация повышалась и усиливала явления апоптоза кардиомиоцитов в исследовании на экспериментальной модели крыс с раком молочной железы [25]. Течению злокачественной опухоли сопутствует повышение концентрации миостатина, лиганда трансформирующего фактора роста (TGF- β). TGF- β нарушает взаимодействие ионов кальция и саркоплазматического ретикула кардиомиоцитов, что ведет к нарушению сократительной способности сердца [26]. Миостатин, связываясь с активновым рецептором II типа (ActRIIB), запускает каскадную реакцию с участием белков семейства SMAD, преобразователей сигналов и транскрипционных модуляторов, в основном экспрессирующихся в миокарде, скелетной мускулатуре и эндотелиальных клетках. Исследование А.И. Радгао и его группы демонстрирует повышение уровня содержания сигнального белка SMAD-3 у мышечной со сниженной массой миокарда на фоне опухолевого процесса [25]. Функция белков семейства SMAD заключается в регуляции пролиферации, дифференцировки и апоптоза, в том числе через внутриклеточный сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR, и параллельно они способны активировать протеолиз. Киназы Akt и mTOR не только отвечают за контроль апоптоза, рост, пролиферацию клеток, метаболизм, но и выполняют тканеспецифичную функцию в работе сердца. Кроме того, киназа Akt является функциональным антагонистом фактора транскрипции FoxO1. Эта киназа препятствует транслокации FoxO1 в ядро клетки, запуская через лигазы убикитинового пути MuRF-1 и атрогин (atrogin-1), убикитин-зависимую деградацию белков. Участие убикитин-протеасомной системы (UPS) в развитии атрофии миокарда при раковой кахексии изучено не до конца [27]. В исследовании М. Тян с соавт. описано усиление экспрессии атрогина-1 и MuRF-1 и высокий уровень убикитинированных протеинов в миокарде мышечной с колоректальным раком (C-26) [18]. Akt и FoxO1 осуществляют совместный контроль над процессами удержания белка в цитозоле и его транспорта в протеасомы. FoxO1 также регулирует транскрипцию генов инсулиновых рецепторов, опосредуя влияние не только на белковый, но и на угле-

водный обмен. Рост инсулинорезистентности (снижение концентрации наиболее изученного инсулиноподобного пептида IGF-1 и аффинности рецепторов инсулина к своему субстрату) при ЗНО через влияние на белок Akt и 5'-аденозин монофосфат-активируемую киназу (AMPK) способствует ингибции mTOR и запуску аутофагии [28]. J. Springer и его коллеги на линии крыс АН-130 (модель гепатоцеллюлярного рака) продемонстрировали торможение синтеза протеинов кардиомиоцитами, развитие раковой кахексии и КМП, коррелирующие со снижением экспрессии инсулина и рецептора инсулиноподобного фактора роста (IGFR) и с уменьшением активности гликоген-синтазной киназы 3 α , фосфорилирования Akt [20]. Торможение синтеза белков миофибрилл, снижение массы миокарда на 6–8% по сравнению с группой контроля при активации фосфорилирования AMPK и супрессии mTOR было продемонстрировано в исследовании N. D. Manne с соавт. на экспериментальной модели грызунов с колоректальным раком [29]. Лизосомальная аутофагия, убиквитин-зависимая деградация белка протеасомами, каспазо-зависимый протеолиз – все эти пути могут приводить к разрушению миофибрилл, что вместе в апоптозом кардиомиоцитов может стать причиной развития КМП. В исследованиях на моделях грызунов показано, что при наличии маркеров аутофагии (LC3-II, каталепсин-L, беклин) при электронной микроскопии выявлялись двухмембранные аутофагические вакуоли с порциями цитоплазмы, митохондриями и миелиноподобными структурами внутри [17]. Суммируя данные, полученные в различных экспериментальных исследованиях, приводим схему возможных путей влияния цитокинов, синтезируемых при опухолевом процессе, на белковый метаболизм и механизмов реализации повреждающих влияний на миокард (рис. 1). Согласно опубликованным работам общие изменения белкового обмена заключаются в увеличении катаболизма мышечного белка, увеличении оборота общего белка организма, приросте синтеза белка в печени, снижении синтеза белка в мышечной ткани [30, 31].

Нарушения липидного обмена и их роль в развитии опухоли-ассоциированной КМП

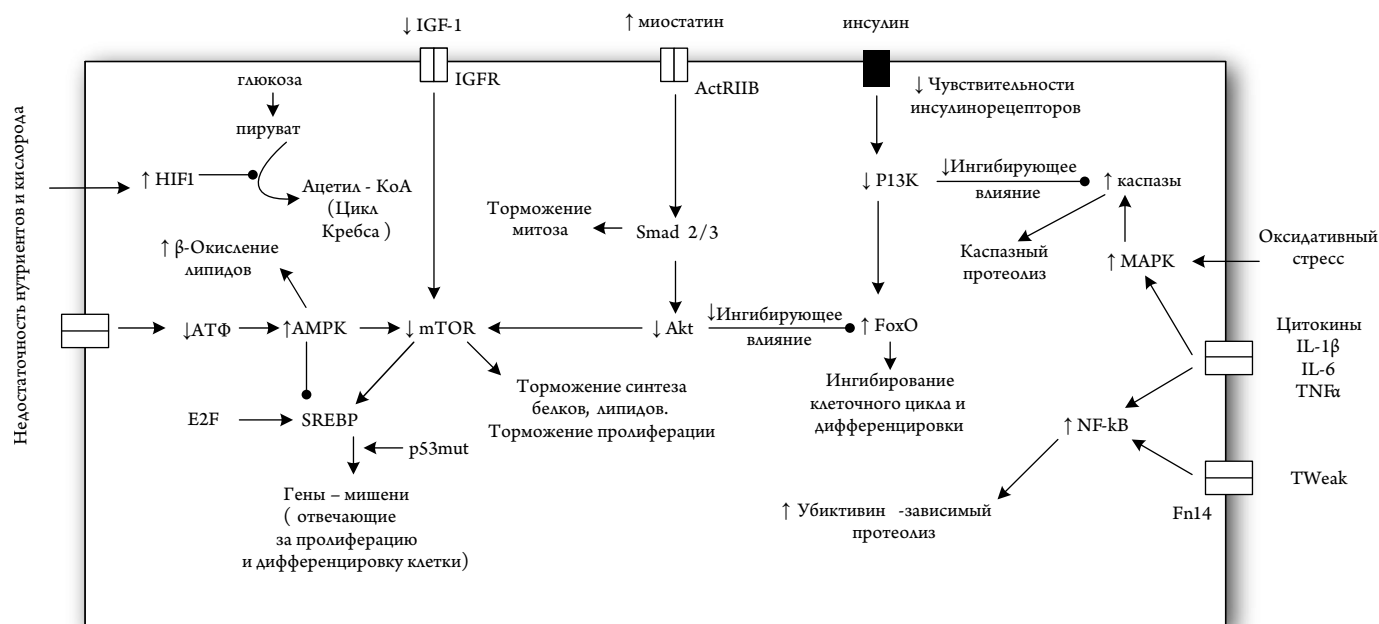
Опухолевый процесс сопровождается ускоренным метаболизмом жиров, в основном необходимых для синтеза липидных компонентов цитоплазматической мембраны [32]. Более 50 лет назад были описаны особенности регуляции метаболизма жиров, и было показано, что многие малигнизированные клетки сами способны к синтезу липидов *de novo* [33]. Они также способны продуцировать соединения, влияющие на активность генов, ответственных за процессы липидного обмена в интактных опухолях тканей. Все эти процессы направлены на синтез

фосфолипидов, участвующих в построении мембран клеток, а также в модуляции проницаемости мембран, в синтезе стероидных гормонов и гормонов ренин-ангиотензиновой системы [34, 35]. Триглицериды и липопротеиды, претерпевая ряд биохимических изменений, накапливаются в клетках в виде липидных капель. В исследовании M. T. Accioly на клеточной линии аденокарциномы толстой кишки человека показано, что увеличенное содержание жировых гранул в малигнизированных клетках выше по сравнению со здоровыми коррелирует со скоростью их пролиферации [36]. Липиды из этих депо могут мобилизоваться через процессы β -окисления в митохондриях с выделением необходимой опухолевым клеткам энергии (рис. 1). В этом же исследовании показано, что процессы мобилизации связаны с высоким уровнем активности цитокинов и активируются циклооксигеназой-2 и простагландин-синтазой [37]. Роль β -окисления, как важного компонента энергетического снабжения роста опухоли, продемонстрирована у пациентов с раком предстательной [37] и поджелудочной железы [38]. Большинство ферментов, участвующих в превращениях жирных кислот и холестерина, регулируются специфическими белками – факторами транскрипции SREBPs. Как уже описано выше, онкогенная активация затрагивает ряд каскадных путей, связанных с Akt, AMPK, E2F. Эти каскадные пути являются универсальными и способны влиять не только на белковый, но и на липидный и углеводный обмены, ускоряя липогенез с использованием глюкозы в качестве энергетического субстрата [39, 40]. Причем если активация E2F и повышение уровня мутантного p53 (p53mut), сопутствующие онкогенезу, усиливают экспрессию генов мевалонатного пути биосинтеза холестерина [41], то AMPK, напротив, активируется в случае недостатка макроэргических фосфатов и направляет липидный обмен в сторону β -окисления. Фактор, индуцируемый гипоксией (HIF1), активируется нехваткой кислорода и снижает поступление глюкозы в митохондрии [42, 43]. Солидные опухоли, рост которых часто сопровождается развитием гипоксии в неваккуляризованных участках, способны продолжать рост вне зависимости от их обеспечения кислородом благодаря активации факторов семейства HIF [44, 45].

Нарушение энергетического обмена при опухолевом заболевании как основа кардиопатии

Дисбаланс в энергетическом метаболизме миокарда приводит к сдвигу в системе макроэргических фосфатов с развитием дефицита АТФ и повышения уровней менее энергетически ценных АДФ и АМФ. Важным звеном в нарушении энергетического обмена миокарда при опухолевой патологии является дисфункция митохондрий. В ряде работ сообщается об отражении метаболических нарушений на функциях митохондрий кардиомиоцитов,

Figure 1. Схема влияния на обмен и жизненный цикл кардиомиоцитов сигнальных путей, активируемых онкогенами и цитокинами



Условные обозначения:

□ – рецепторно-опосредованное влияние;
 ■ – снижение чувствительности рецепторов;
 ● – ингибирующее влияние (снижается при снижении синтеза или активности ингибирующего агента);
 HIF1 – фактор, индуцируемый гипоксией;
 Ацетил-КоА – ацетилкоэнзим А;
 АТФ – аденозинтрифосфат;
 AMPK – 5'-аденозинмонофосфат активируемая киназа;
 mTOR – белок – регулятор трансляции (от англ. target of rapamycin – мишень рапамицина);
 E2F – фактор транскрипции, кодируемый геном E2F1;
 SREBP – семейство факторов транскрипции – регуляторов экспрессии генов липидного метаболизма;
 p53mut – мутированный ген супрессора p53;

IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста 1;
 IGFR – рецептор инсулиноподобного фактора роста;
 ActRIIB – активинный рецептор второго типа;
 Smad 2/3 – семейство белков – преобразователей сигналов и транскрипционных модуляторов;
 Akt – белок семейства протеинкиназ;
 P13K – фосфоинозитид-3-киназа;
 FoxO – фактор транскрипции FoxO;
 MAPK – митоген-активируемый протеинкиназный путь;
 NF-kB – универсальный фактор транскрипции NF-каппа-B;
 IL – интерлейкины;
 TNFα – фактор некроза опухоли α;
 Tweak – TNF-ассоциированный индуктор апоптоза;
 Fnl4 – белок из семейства рецепторов TNF, активатор фактора роста фибробластов.

что является важным патогенетическим аспектом развития КМП [46]. Начиная с публикаций Варбурга более чем 50-летней давности, в литературе описаны различные ультраструктурные и цитохимические изменения оргanelл клетки на фоне опухолевого процесса. Было выявлено несколько механизмов повреждающего действия опухолевого процесса на митохондриальный аппарат окружающих клеток – гипогликемическое давление, гипоксия, разобщение окислительного фосфорилирования (например, при митохондриальном набухании – типовом ответе митохондрий на повреждение или химическое воздействие продуктов распада опухолевой ткани и патологических соединений, продуцируемых ЗНО) [47]. Известно, что усиленная продукция NF-kB и активация MAPK опосредованно способны вызывать митохондриальную дисфункцию [48]. Более того, на крысах линии АН-130 показано сопутствующее прогрессированию ЗНО усиление окисления белков, вовлеченных в гликолитические процессы, распределение и синтез АТФ, осуществляющих со-

кратительную функцию и контролирующих работу митохондрий [49]. Различают следующие структурные изменения митохондриального аппарата: увеличение их числа и размеров (образование мегамитохондрий), изменение их формы и структуры крист. Цитохимические сдвиги включают изменение экспрессии и активности субъединиц дыхательной цепи и гликолитических ферментов, снижение активности окислительных процессов NADH-связанных субстратов, появление мутаций матричной дезоксирибонуклеиновой кислоты. Роль этих изменений в развитии опухоли, лекарственной устойчивости, прогрессировании заболевания и метаболических изменениях в организме до сих пор до конца не изучена [50].

Метаболические нарушения, ассоциированные с течением опухолевого процесса, и их влияние на миокард

Изменения метаболического статуса вызывают реактивные изменения в организме, направленные на адапта-

цию к новым условиям, «диктуемым» жизнедеятельностью новообразования. Клинически и лабораторно они находят отражение в развитии синдромов – недостаточности питания (с крайне выраженной формой – кахексией), анемии, дисэлектролитемии, гемостазиологических нарушений, нарушении толерантности к углеводам, белкового обмена, метаболического ацидоза, гиперурикемии, иммунной депрессии.

Несмотря на достаточно детальную изученность основных патогенетических механизмов поражения миокарда при онкологических заболеваниях, на сегодня не удается выявить строгой корреляции между массой опухоли, ее гистологической структурой и степенью выраженности клинических проявлений нарушения обмена веществ и повреждением кардиомиоцитов [51].

Нарушения витаминного обмена у онкологических больных и их роль в развитии опухоль-ассоциированной КМП

В 1970-х гг. была проведена серия работ, посвященных изучению нарушений витаминного обмена у онкологических пациентов. Экспериментально были выявлены развитие дефицита тиамина в крови на фоне роста опухоли, увеличение активности тиаминпирофосфат-содержащих ферментов с соответствующим увеличением концентрации кетокислот. То есть метаболический ацидоз, характерный для онкологических больных, может быть обусловлен, с одной стороны, сопутствующим карцерогенезу интенсивным гликолизом, а с другой – постепенно развивающимся эндогенным тканевым дефицитом витамина В₁ [52]. Исследования роли витамина Е в канцерогенезе показали, что его недостаток ведет к дисбалансу протеолиза-антипротеолиза, усиливает повреждающее мембранотропное действие липидов и способствует выходу лизосомальных гидролаз в цитозоль клеток [53]. Важная роль окислительного стресса в развитии опухоль-ассоциированной КМП показана Е. С. Hinch на модели мышей с раковой кахексией. Экспериментальные данные продемонстрировали, что на фоне опухолевой кахексии в миокарде мышей статистически значимо повышался уровень малых некодирующих молекул рибонуклеиновой кислоты, связанных с активацией ксантиноксидазы, и снижался уровень супероксиддисмутазы, что подтверждает ключевую роль окислительного стресса в развитии ремоделирования миокарда, его фиброза и нарушения сократительной способности, а при аутопсии было выявлено снижение массы миокарда до 20% по сравнению с группой контроля [27].

Синдром нутритивной недостаточности

Недостаточность питания сопровождается от 40 до 80% ЗНО и чаще встречается у детей, а также при поражении

пищевода и желудка [54]. Проведенные исследования демонстрируют развитие белково-энергетической недостаточности у клинически компенсированных больных и пациентов с ранними стадиями онкологического заболевания; это доказывает, что развитие нутритивной недостаточности не всегда сопровождается лабораторными изменениями, которые можно обнаружить при рутинном обследовании больных [55]. Как мы уже обсуждали выше, в развитии раковой кахексии задействованы не только механизмы мальдигестии и мальабсорбции. Важную роль играют цитокины, продуцируемые иммунокомпетентными клетками в ответ на представление опухолевых антигенов, обладающие способностью пострецепторной блокады анаболических эффектов инсулина и активации катаболических реакций. Эти вещества также оказывают действие на уровне гипоталамических структур, подавляя центры, ответственные за аппетит и активацию выделения пищеварительных ферментов. В меньшей степени на развитие недостаточности питания у пациентов онкологического профиля играет усиленное потребление малигнизированными клетками субстратов из кровотока [56]. КМП, обусловленная нутритивной недостаточностью и нарушениями белкового обмена, описана в литературе в рамках исследования изменения структуры и функции сердца при алкогольной КМП, квашиоркоре. В этих публикациях описывается прогрессирующее поражение миокарда с характерной ультраструктурной характеристикой и расширением полостей сердца, быстрым формированием СН. Показано, что у больных с колоректальным раком на фоне нутритивной недостаточности, сопровождавшейся снижением мышечной массы, наблюдается перестройка гемодинамики с нарушением показателей вариабельности синусового ритма (с преобладанием маркеров симпатической активности), снижением фракции выброса ЛЖ, а также уменьшением толерантности к физической нагрузке со снижением уровня пикового потребления кислорода [57].

Анемический синдром

Немаловажное значение в поражении миокарда у онкологических больных играет анемия. По данным Европейского многоцентрового исследования анемий в онкологической практике ECAS (European anemia cancer survey, 2001), на более чем 15000 онкобольных было показано, что снижение уровня гемоглобина менее 120 г/л определяется почти у трети первичных пациентов, а во время полугодового наблюдения эта доля увеличивалась до 67% обследованных [58]. В основе развития анемии у пациентов со ЗНО лежат три механизма – снижение образования эритроцитов, усиление их разрушения и кровопотеря. В нарушении образования эритроцитов и гемоглобина существенную роль играет дефи-

цит железа. Чаще железодефицит связан с нарушением питания онкологических больных из-за отсутствия аппетита, тошноты/рвоты, воздействия на центры аппетита в гипоталамических структурах опухоль-зависимых цитокинов. Течение опухолевого процесса сопровождается и перераспределение железа в организме – нарушается его выход из клеток ретикулоэндотелиальной системы и значительная его часть направляется в иммунокомпетентные клетки [59]. Субстратная недостаточность усугубляется повышенным потреблением малигнизированными клетками необходимых в условиях гиперкатаболизма аминокислот, витаминов и микроэлементов. Снижение образования эритроцитов ассоциируется также с уменьшением продукции эритропоэтина и подавлением чувствительности к нему гемопоэтических клеток. Эти изменения наблюдаются при токсическом действии продуктов распада опухолевой ткани или нефротоксичных химиотерапевтических препаратов, «отключении» в результате сдавления опухолевым конгломератом, при прорастании или метастатическом поражении почек. Исследования В.Н. Блиндарь с соавт. показали, что у 71% онкологических больных определяется дефицит эритропоэтина, в то время как железодефицитная анемия отмечалась лишь у 28% пациентов [60]. Была выявлена взаимосвязь между снижением продукции эритропоэтина и повышением циркуляции в крови TNF α , IFN и IL-1, продемонстрировавших способность сокращать срок жизни эритроцитов и нарушать метаболизм железа и витаминов. Торможение эритропоэза возникает также при непосредственном воздействии на зоны кроветворения вследствие метастатического поражения костного мозга, миелосупрессивного влияния цитокинов и продуктов распада опухолевой ткани, прямого подавляющего действия лучевой и цитостатической терапии. Повышенное разрушение эритроцитов чаще связывают с аутоиммунным механизмом (патологической продукцией антител к компонентам мембраны эритроцитов) и с гемолитическим действием противоопухолевых агентов. Потенциальные механизмы развития гемолиза у онкологических больных включают в себя также повышенную абсорбцию на поверхности кровяных клеток провоспалительных цитокинов, опухолевых антигенов, оказывающих мембраноповреждающее действие [61]. Увеличение потери эритроцитов связано с острой кровопотерей, например, при массивном кровотечении из эрозированного опухолью сосуда, распадающейся опухоли или при объемном оперативном вмешательстве. Хотя онкологические операции являются травмирующими, объемными и сопровождаются большой интраоперационной кровопотерей, адекватная гемотрансфузиологическая поддержка нивелирует осложнения. Хронические желудочно-кишечные кро-

вотечения чаще ассоциируются не с онкологической патологией, тем не менее показано, что у 80% пациентов с диагностированным раком гастроинтестинальной локализации при обследовании выявляются признаки хронической кровопотери [62]. Частота анемии зависит от типа опухоли и стадии заболевания. Так, частота выявления анемии у больных с начальными стадиями колоректального рака составила около 40%, а на поздних стадиях выросла до 80% [58]. Анемия негативно влияет на качество жизни больных со ЗНО, вызывает утомляемость, одышку при физической нагрузке, сердцебиение и другие симптомы. Развитие гемической гипоксии также запускает каскадные пути. Так, снижение содержания кислорода менее 1% стимулирует выработку факторов транскрипции, таких как HIF1, NF κ b. То есть адаптация клеток к состоянию гипоксии осуществляется через изменение активности генома, направленное на угнетение апоптоза и стимуляцию ангиогенеза. Эти изменения благоприятствуют потере контроля над опухолевым ростом, инвазией и метастазированием [63]. По мере прогрессирования гипоксии усиливается нестабильность генома, что определяет возникновение генетической и фенотипической вариабельности опухолевых клеток. Таким образом, запускаются механизмы селекции более устойчивых к кислородному и метаболическому дефициту клеточных линий. В многочисленных исследованиях подтверждена связь низких показателей гемоглобина и/или гипоксии опухолевой ткани с ухудшением прогноза [64]. Совокупность клинических и морфофункциональных изменений сердечно-сосудистой системы у таких пациентов обозначают термином «анемическая КМП» [65]. Клиническое течение данного состояния достаточно хорошо изучено, исследованы изменения показателей внутрисердечной гемодинамики и электрической активности миокарда. Между тем данное осложнение нередко диагностируется на поздней стадии заболевания, когда у больного развивается клиника ишемических изменений и СН. По данным исследования О.Н. Крипак (2009), увеличение уровня гемической гипоксии на фоне анемии коррелирует с усилением гипердинамики миокарда с соответствующим ростом ЧСС, снижением ударного объема, нарушением диастолической функции ЛЖ, ускорением транзитного кровотока, повышением параметров жесткости и снижением показателей упругости ЛЖ. В то же время в условиях увеличенной гемодинамической нагрузки на миокард у пациентов с анемией наблюдали тенденцию к уменьшению толщины стенок миокарда, что, вероятно, отражает развитие дистрофических процессов в миокарде. Развитие КМП проявлялось также значимым снижением показателей реполяризации. Так, амплитуда зубцов T_{IV}, T_{V2} у больных анемией была достоверно сни-

жена, а величина остальных зубцов Т имела тенденцию к уменьшению, что обуславливало значимое снижение амплитуды $T_{\text{СРЕДН}}$ [66].

Электролитные нарушения

Дисэлектролитные изменения, наблюдающиеся у большинства пациентов онкологического профиля, влекут за собой нарушение гидратации органов и тканей, изменение кислотно-щелочного баланса и, безусловно, негативно влияют на деятельность сердечно-сосудистой системы. Чаще у онкологических больных обнаруживается гипонатриемия, гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гиперкальциемия [67].

Гипонатриемия встречается у 3,7–5% онкологических пациентов и иногда предшествует выявлению опухолевого процесса. В нескольких исследованиях этот синдром связывался с повышенной (до 70%) летальностью [68, 69]. Наиболее частой причиной изменений баланса натрия является избыточное поступление свободной воды в организм, уменьшение общего или эффективного объема циркулирующей крови, назначение нефротоксичных препаратов, рвота и диарея, надпочечниковая недостаточность и паранеопластическая продукция натрийуретических пептидов. Существуют отдельные сообщения о связи гипонатриемии с повышенной продукцией цитокинов и моноклональных антител [70].

Содержание ионов калия в крови пациентов со ЗНО может как снижаться, так и повышаться. Среди причин гипокалиемии – эктопическая продукция опухолевыми клетками инсулиноподобных или адренокортикотропиноподобных пептидов, муцин-продуцирующие аденокарциномы толстой кишки. Потеря калия – свидетельство анаболической направленности жизнедеятельности быстрорастущей опухоли, что является неблагоприятным прогностическим признаком [71]. Гиперкалиемия чаще всего становится проявлением опухолевого распада при больших объемах образования или успешной химио-, лучевой, эмболизационной терапии. Реже повышение уровня калия в крови указывает на нарушение функции почек при их сдавлении опухолевым конгломератом, метастатическом поражении или прорастании.

Повышение уровня кальция в крови чаще наблюдается у пациентов с гепатоцеллюлярным раком, випомами, нейроэндокринными опухолями, а также плоскоклеточным раком, раком предстательной железы и мочевого пузыря [72]. У пациентов с диагностированными опухолями паращитовидных желез повышение уровня кальция наблюдается в 67% случаев, а фосфора – в 10 раз реже, в 6,7% случаев [73]. Гуморальная гиперкальциемия при ЗНО является результатом секреции опухолью (как первичной, так и метастатической) в кровотоки медиаторов, влияющих на кальциевый обмен, как правило,

это паратгормон-родственный протеин, стимулирующий костную резорбцию (и способствующий костному метастазированию опухоли), снижающий экскрецию кальция почками [74]. Прочими гуморальными продуктами, способствующими развитию гиперкальциемии, являются $TGF\alpha$, $TGF\beta$, $TNF\alpha$, различные ИЛ, простагландин E_2 и фактор активации остеокластов. При некоторых лимфомах увеличивается экспрессия злокачественными клетками 1- α гидроксилазы, в результате чего происходит изменение активности витамина D (конвертация в активную форму – 1,25-ди-гидроксивитамин D), что вызывает повышение всасывания кальция в кишечнике. Поскольку гиперкальциемия обычно связана с поздними стадиями болезни, общий прогноз достаточно пессимистичен, средняя продолжительность жизни пациентов с развившейся гиперкальциемией составила не более 30 дней [75].

Изменениям содержания магния у онкологических пациентов посвящен ряд отечественных и зарубежных работ, однако данные исследований противоречивы.

Клинические проявления КМП, ассоциированной с течением опухолевого процесса

Очевидно, что описанные выше изменения, индуцируемые опухолевым процессом, влияют на структуру и функцию сердечной мышцы. И если морфологические изменения (данные по результатам аутопсийных и некоторых эхокардиографических исследований приведены выше), нарушение сократительной способности миокарда могут длительное время оставаться клинически незначимыми и незаметными вследствие запуска физиологических компенсаторных механизмов и достаточно широких референсных значений нормы, то проводящая система сердца гораздо более чутко реагирует на патологическое действие растущего ЗНО.

Синдром нарушений сердечного ритма

Аритмия, связанная с опухолевым процессом, часто носит транзиторный характер и обычно не выявляется не только при единичной регистрации электрокардиограммы (ЭКГ), но и при повторных ЭКГ обследованиях, и даже при суточном мониторингировании ЭКГ. Чаще она является случайной находкой. Тем не менее онкологические пациенты часто попадают в поле зрения кардиологов с жалобами на различные нарушения ритма. В исследовании датской группы клиницистов под руководством Е. В. Ostenfeld показано, что впервые возникшая фибрилляция предсердий (ФП) без других клинических предикторов может являться маркером скрытого онкологического процесса [76]. Следует отметить, что анализ ЭКГ у онкологических больных затруднен вследствие увеличенной респираторной вариабельности, дополнительной вариабельности R-R, циклических изменений вольтажа

QRS, что может быть связано не только с наличием ЗНО, но и любой сопутствующей патологии органов средостения, легких, плевры и перикарда вследствие резекции легкого и облучения грудной клетки.

Выделяют первичные аритмии, связанные непосредственно с анатомическими и функциональными нарушениями в проводящей системе сердца, и вторичные, чаще всего связанные с метаболическими изменениями на фоне другого соматического заболевания [77]. Среди связанных именно с течением опухолевого процесса причин развития первичных аритмий следует выделить метастатическое поражение сердца и перикарда, амилоидную инфильтрацию, а также индуцированный химио- и/или лучевой терапией кардиофиброз. Вторично возникшие аритмии на фоне онкологического заболевания чаще связаны с дисэлектролитемией, анемией, симпатикотонией, повышенной продукцией воспалительных медиаторов, гипоксией, белково-энергетической недостаточностью, спровоцированными ростом ЗНО, а также токсическим эффектом противоопухолевой терапии, перенесенными хирургическими вмешательствами.

У онкологических пациентов наиболее часто встречаются различные суправентрикулярные аритмии, чаще – ФП и пароксизмальные суправентрикулярные тахикардии. Как правило, это реакция на мультиорганное поражение, различные гемодинамические стрессорные факторы, повышенную продукцию катехоламинов, метаболические сдвиги [78]. Известна роль системного воспаления в генезе суправентрикулярных аритмий [79, 80], на когорте пациентов с колоректальным раком также показана прямая связь между уровнем С-реактивного белка и частотой пароксизмов ФП, существенно превышающей аналогичную в группе контроля [81]. Синусовая тахикардия также достаточно часто наблюдается у онкологических больных и всегда имеет вторичную природу. Как правило, она сигнализирует о патологических состояниях, являющихся следствием самого онкологического процесса – это могут быть лихорадка, тревожность, болевой синдром, гиповолемия, гипоксемия, анемия, гипотензия и тромбоэмболии легочных сосудов. Роль влияния опухоли на гипериннервацию сердечной мышцы, гипертрофию кардиомиоцитов и активность симпатической нервной системы подтверждена на экспериментальной модели [82]. Мультифокальная предсердная тахикардия является патогномоничным симптомом дыхательной недостаточности и часто выявляется у пациентов с прогрессирующим раком легких. Также, учитывая, что в основе ее патогенеза лежит нарастание давления в правом предсердии, она встречается у пациентов с метастатическим гидротораксом и в послеоперационном периоде у больных, перенесших резекцию легкого [83–85].

Желудочковые нарушения ритма, ассоциированные не с предшествующей кардиологической патологией у пациента, а собственно с течением опухолевого процесса, встречаются при первичных или метастатических опухолях сердца, но могут быть связаны и с лечебными мероприятиями – возникать вследствие развившейся антрациклин-ассоциированной КМП и вазоспастического эффекта при введении 5-фторурацила. Также алкалоз, гипокалиемия, гипомagnesия, тиреотоксикоз, патологические медиаторы, ассоциированные с карциноидным синдромом, способны стать причиной желудочковых нарушений ритма [77]. Удлинение интервала QT, как известно, опасное развитием пируэтной желудочковой тахикардии, провоцируется электролитными нарушениями, белково-энергетической недостаточностью, патологической продукцией воспалительных медиаторов, полиорганным поражением, характерными для поздней стадии раковой болезни [86, 87]. Кроме того, многие противоопухолевые препараты, антибиотики, антиэметики, наркотические анальгетики, применяемые в онкологической практике, способны влиять на интервал QT. По данным исследования, до 16% пациентов, получающих паллиативную терапию по поводу ракового заболевания, имеют удлиненный интервал QT [88].

Брадиаритмии, как первичные, так и вторичные, нередко наблюдаются у онкологических пациентов. Это может быть не только следствием первичного (рабдомиосаркома или липома сердца) или метастатического поражения проводящей системы, но и следствием инфильтративных изменений в миокарде (амилоидоз), фиброза сердечной мышцы на фоне опухолевого процесса и/или как следствие его лечения [77]. Дисфункция синусового узла возникает не только при поражении опухоли правого предсердия или инфильтративных изменениях, но может быть связана и с электролитным дисбалансом, ваготонией (например, объемные образования шеи и метастазы в шейные лимфоузлы могут стимулировать каротидный синус), влиянием противоопухолевых препаратов. Известно, что у 10% пациентов с феохромоцитомой возникает рефлекторная брадикардия в ответ на эпизод артериальной гипертензии. Также достаточно характерным для течения тимомы и феохромоцитомы является нарушение атрио-вентрикулярного проведения [89].

Синдром сердечной недостаточности

Часто онкологическое заболевание на ранних стадиях протекает бессимптомно. По мере прогрессирования опухоли могут появиться специфические симптомы или развиваться осложнения, характерные для определенной локализации ЗНО. Однако большинство пациентов отмечают, что появлению специфической симптоматики

предшествуют неспецифические жалобы, такие как повышенная утомляемость, одышка и сердцебиение при физической нагрузке, слабость – характерные клинические симптомы СН. Причем прогрессирование опухолевого процесса сопровождается усилением указанных жалоб.

Известно, что течение онкологического заболевания сопровождается повышенной активностью симпатического отдела вегетативной нервной системы. Симпато-адреналовая активность моделирует программы экспрессии генов, которые способствуют метастазированию солидных опухолей, стимулируют макрофагальную инфильтрацию, воспаление, ангиогенез, эпителиально-мезенхимальный переход и инвазию, необходимые для роста ЗНО [90]. Параллельно хроническая симпатическая активация определяет деятельность системы кровообращения по гиперкинетическому типу, при котором сердце работает в наименее экономичном режиме и имеет ограниченные компенсаторные возможности [91]. В нашем исследовании были продемонстрированы эхографически выявленные характерные морфофункциональные изменения сердца у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, такие как нарушение диастолической функции и расширение полости ЛЖ, снижение упругости и увеличение жесткости миокарда, обусловленные дистрофическими изменениями в сердечной мышце и коррелирующие со степенью опухолевой интоксикации [92, 93]. В ряде работ показано, что при быстро прогрессирующих опухолях (множественная миелома, агрессивный рак простаты, другие активно метастазирующие ЗНО) развивается СН с сохраненной фракцией выброса [94–96]. Традиционная терапия СН в таких ситуациях оказывается малоэффективна, так как ведущим патогенетическим звеном являются цитокинемия [94], формирование парадоксальных артерио-венозных шунтов [95], а также анемия, гипопротейнемия, гипонатриемия, сопровождающие рост ЗНО.

СН и онкопатология имеют и обратную взаимосвязь. Meijers W. C. с соавт. показали на экспериментальной модели, что дисфункция ЛЖ ассоциирована с активным ростом ЗНО и прогрессированием колоректального рака. Также им удалось выделить сердечные и воспалительные биомаркеры (серпины АЗ и А1, фибронектин, церулоплазмин и оксаназа), способные активировать пролифе-

рацию малигнизированных клеток [97]. Ретроспективный сравнительный анализ показал, что пациенты с СН имеют на 68% выше риск развития рака с поправкой на индекс массы тела, курение и сопутствующие заболевания, причем с возрастом этот риск увеличивается [98].

Заключение

Таким образом, мы осветили основные патогенетические механизмы негативного влияния опухолевого процесса на сердечную мышцу, вызывающие нарушения метаболической активности, энергетического и субстратного снабжения кардиомиоцитов. Резюмируя имеющиеся на сегодняшний день данные по патогенезу, распространенности, течению и лечению КМП, индуцированной опухолями, хотелось бы отметить, что несмотря на большое количество исследований на экспериментальных моделях и некоторое количество клинических исследований, требуется унификация терминологии для описания этой патологии, проведение большего числа клинических исследований, в том числе на различных ассоциациях опухолей, разработка алгоритмов диагностики, отвечающих требованиям специфичности, чувствительности и общедоступности, определение ее роли в стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений перед началом химиотерапевтического или онкохирургического лечения, апробация и внедрение методов медикаментозной и немедикаментозной коррекции. С учетом того, что в настоящее время область кардиоонкологии является наиболее перспективной и получает все больше внимания, на базе ведущих мировых клиник создаются команды для обеспечения междисциплинарного взаимодействия и совместного ведения больных специалистами кардиологического и хирургического профиля, появляются публикации, освещающие вопросы сопутствующей, в первую очередь, сердечно-сосудистой патологии у онкологических больных [99], мы полагаем, что эти пробелы будут постепенно восполняться. Это позволит вывести на новый уровень ведение и лечение пациентов онкологического профиля с максимальным сохранением качества их жизни.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 26/01/18

REFERENCES

1. Burch GE, Phillips JH, Ansari A. The Cachectic Heart. *Diseases of the Chest*. 1968;54(5):403–9. DOI: 10.1378/chest.54.5.403
2. Houten L, Reilley AA. An investigation of the cause of death from cancer. *Journal of Surgical Oncology*. 1980;13(2):111–6. DOI: 10.1002/jso.2930130205
3. Mamidanna R, Nachiappan S, Bottle A, Aylin P, Faiz O. Defining the timing and causes of death amongst patients undergoing colorectal resection in England. *Colorectal Disease*. 2016;18(6):586–93. DOI: 10.1111/codi.13224
4. McBride W, Jackman JD, Grayburn PA. Prevalence and clinical characteristics of a high cardiac output state in patients with multiple myeloma. *The American Journal of Medicine*. 1990;89(1):21–4. DOI: 10.1016/0002-9343(90)90092-R
5. Drott C, Lundholm K. Glucose uptake and amino acid metabolism

- in perfused hearts from tumor-bearing rats. *Journal of Surgical Research*. 1990;49(1):62–8. DOI: 10.1016/0022-4804(90)90112-F
6. Maron BJ. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287
7. Belenkov Yu.N., Oganov R.G. *Cardiology: National guide*. – М.: GEOTAR-Media; 2011. – 1232 p. [Russian: Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология: национальное руководство. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011. – 1232 с]. ISBN 978-5-9704-2767-5
8. Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body. *The Journal of General Physiology*. 1927;8(6):519–30. DOI: 10.1085/jgp.8.6.519
9. Shapov V.S. Biochemical aspects of tumor growth. – М.: Медицина; 1975. – 304 p. [Russian: Шапов В.С. Биохимические аспекты опухолевого роста. – М.: Медицина, 1975. – 304 с]
10. Anichkov N.M., Kvetnoy I.M., Konovalov S.S. *Biology of tumor growth*. – СПб.: Prime-Euroznak; М.: Olma-Press; 2004. – 216 p. [Russian: Аничков Н.М., Кветной И.М., Коновалов С.С. Биология опухолевого роста. – СПб.: Прайм-Еврознак; М.: Олма-Пресс, 2004. – 216 с]. ISBN 5-94946-090-1
11. Humberstone DA, Shaw JH. Metabolism in hematologic malignancy. *Cancer*. 1988;62(8):1619–24. DOI: 10.1002/1097-0142(19881015)62:8<1619::aid-cncr2820620827>3.0.co;2-c
12. Dempsey DT, Feurer ID, Knox LS, Crosby LO, Buzby GP, Mullen JL. Energy expenditure in malnourished gastrointestinal cancer patients. *Cancer*. 1984;53(6):1265–73. DOI: 10.1002/1097-0142(19840315)53:6<1265::aid-cncr2820530609>3.0.co;2-2
13. Ado A.D. *Pathological physiology*. – М.: Triada-X; 2000. – 573 p. [Russian: Адо А.Д. Патологическая физиология. – М.: Триада-Х, 2000. – 573 с. Доступно на: <https://studfile.net/preview/1818857/>]. ISBN 5-8249-0023-X
14. Homburger F, Young NF. Hypoproteinemia in patients with gastric cancer; its persistence after operation in the presence of body tissue repletion. *Blood*. 1948;3(12):1460–71. PMID: 18893858
15. Jarman S, Schwartz M. Hypoalbuminemia in gastric carcinoma. *Gastroenterology*. 1960; 38: 769–76. PMID: 14406821
16. Casiero D, Frishman WH. Cardiovascular Complications of Eating Disorders. *Cardiology in Review*. 2006;14(5):227–31. DOI: 10.1097/01.crd.0000216745.96062.7c
17. Cosper PF, Leinwand LA. Cancer Causes Cardiac Atrophy and Autophagy in a Sexually Dimorphic Manner. *Cancer Research*. 2011;71(5):1710–20. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3145
18. Tian M, Asp ML, Nishijima Y, Belury M. Evidence for cardiac atrophic remodeling in cancer-induced cachexia in mice. *International Journal of Oncology*. 2011;39(5):1321–6. DOI: 10.3892/ijo.2011.1150
19. Tian M, Nishijima Y, Asp ML, Stout MB, Reiser PJ, Belury. Cardiac alterations in cancer-induced cachexia in mice. *International Journal of Oncology*. 2010;37(2):347–53. DOI: 10.3892/ijo_00000683
20. Springer J, Tschirner A, Haghighi A, von Haehling S, Lal H, Grzesiak A et al. Prevention of liver cancer cachexia-induced cardiac wasting and heart failure. *European Heart Journal*. 2014;35(14):932–41. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf302
21. Xu H, Crawford D, Hutchinson KR, Youtz DJ, Lucchesi PA, Velten M et al. Myocardial dysfunction in an animal model of cancer cachexia. *Life Sciences*. 2011;88(9–10):406–10. DOI: 10.1016/j.lfs.2010.12.010
22. Sweeney M, Yiu A, Lyon AR, et al. Cardiac Atrophy and Heart Failure in Cancer. *Cardiac Failure Review*. 2017;3(1):62–6. DOI: 10.15420/cfr.2017:3:2
23. Bossola M, Muscaritoli M, Costelli P, Grieco G, Bonelli G, Pacelli F et al. Increased Muscle Proteasome Activity Correlates with Disease Severity in Gastric Cancer Patients. *Annals of Surgery*. 2003;237(3):384–9. DOI: 10.1097/01.SLA.0000055225.96357.71
24. Olbinskaya L.I., Ignatenko S.B. The role of cytokine aggression in the pathogenesis of cardiac cachexia syndrome in patients with chronic heart failure. *Russian Heart Failure Journal*. 2001;2 (3):132–4. [Russian: Ольбинская Л. И., Игнатенко С. Б. Роль цитокиновой агрессии в патогенезе синдрома сердечной кахексии у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2001;2(3):132–4]
25. Padrão AI, Moreira-Gonçalves D, Oliveira PA, Teixeira C, Faustino-Rocha AI, Helguero L et al. Endurance training prevents TWEAK but not myostatin-mediated cardiac remodeling in cancer cachexia. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2015; 567: 13–21. DOI: 10.1016/j.abb.2014.12.026
26. Neylon CB, Bryant SM, Little PJ, Bobik A. Transforming Growth Factor-β1 Regulates the Expression of Ryanodine-Sensitive Ca²⁺ Oscillations in Cardiac Myocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1994;204(2):678–84. DOI: 10.1006/bbrc.1994.2513
27. Hinch ECA, Sullivan-Gunn MJ, Vaughan VC, McGlynn MA, Lewandowski PA. Disruption of pro-oxidant and antioxidant systems with elevated expression of the ubiquitin proteasome system in the cachectic heart muscle of nude mice. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2013;4(4):287–93. DOI: 10.1007/s13539-013-0116-8
28. Egan D, Kim J, Shaw RJ, Guan K-L. The autophagy initiating kinase ULK1 is regulated via opposing phosphorylation by AMPK and mTOR. *Autophagy*. 2011;7(6):643–4. DOI: 10.4161/aut.7.6.15123
29. Manne NDPK, Lima M, Enos RT, Wehner P, Carson JA, Blough E. Altered cardiac muscle mTOR regulation during the progression of cancer cachexia in the ApcMin/+ mouse. *International Journal of Oncology*. 2013;42(6):2134–40. DOI: 10.3892/ijo.2013.1893
30. Dang CV. Links between metabolism and cancer. *Genes & Development*. 2012;26(9):877–90. DOI: 10.1101/gad.189365.112
31. Murphy KT. The pathogenesis and treatment of cardiac atrophy in cancer cachexia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2016;310(4):H466–77. DOI: 10.1152/ajpheart.00720.2015
32. Nomura DK, Cravatt BF. Lipid metabolism in cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2013;1831(10):1497–8. DOI: 10.1016/j.bbalip.2013.08.001
33. Medes G, Thomas A, Weinhouse S. Metabolism of neoplastic tissue. IV. A study of lipid synthesis in neoplastic tissue slices in vitro. *Cancer Research*. 1953;13(1):27–9. PMID: 13032945
34. Lingwood D, Simons K. Lipid Rafts as a Membrane-Organizing Principle. *Science*. 2010;327(5961):46–50. DOI: 10.1126/science.1174621
35. Konstantinopoulos PA, Karamouzis MV, Papavassiliou AG. Post-translational modifications and regulation of the RAS superfamily of GTPases as anticancer targets. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2007;6(7):541–55. DOI: 10.1038/nrd2221
36. Accioly MT, Pacheco P, Maya-Monteiro CM, Carrossini N, Robbs BK, Oliveira SS et al. Lipid Bodies Are Reservoirs of Cytochrome P-450 and Sites of Prostaglandin-H Synthase in Colon Cancer Cells. *Cancer Research*. 2008;68(6):1732–40. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1999
37. Liu Y. Fatty acid oxidation is a dominant bioenergetic pathway in prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2006;9(3):230–4. DOI: 10.1038/sj.pcan.4500879
38. Khasawneh J, Schulz MD, Walch A, Rozman J, de Angelis MH, Klingenspor M et al. Inflammation and mitochondrial fatty acid oxidation link obesity to early tumor promotion. *Proceedings*

- of the National Academy of Sciences. 2009;106(9):3354–9. DOI: 10.1073/pnas.0802864106
39. Cully M, You H, Levine AJ, Mak TW. Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis. *Nature Reviews Cancer*. 2006;6(3):184–92. DOI: 10.1038/nrc1819
40. Porstmann T, Santos CR, Griffiths B, Cully M, Wu M, Leevers S et al. SREBP Activity Is Regulated by mTORC1 and Contributes to Akt-Dependent Cell Growth. *Cell Metabolism*. 2008;8(3):224–36. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.07.007
41. Ravi R, Mookerjee B, Bhujwalla ZM, Sutter CH, Artemov D, Zeng Q et al. Regulation of tumor angiogenesis by p53-induced degradation of hypoxia-inducible factor 1 α . *Genes & Development*. 2000;14(1):34–44. PMID: 10640274
42. Selak MA, Armour SM, MacKenzie ED, Boulahbel H, Watson DG, Mansfield KD et al. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF- α prolyl hydroxylase. *Cancer Cell*. 2005;7(1):77–85. DOI: 10.1016/j.ccr.2004.11.022
43. Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, Agani F, Leung SW, Koos RD et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Molecular and Cellular Biology*. 1996;16(9):4604–13. DOI: 10.1128/MCB.16.9.4604
44. Denko NC. Hypoxia, HIF1 and glucose metabolism in the solid tumour. *Nature Reviews Cancer*. 2008;8(9):705–13. DOI: 10.1038/nrc2468
45. Santos CR, Schulze A. Lipid metabolism in cancer: Lipid metabolism in cancer. *FEBS Journal*. 2012;279(15):2610–23. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2012.08644.x
46. Goh J, Endicott E, Ladiges WC. Pre-tumor exercise decreases breast cancer in old mice in a distance-dependent manner. *American Journal of Cancer Research*. 2014;4(4):378–84. PMID: 25057440
47. Krivchik A.A., Vismont F.I., Zhadan S.A. Typical forms of structural-functional subcellular organelles in case of damage. – Minsk: BSMU;2004. – 52 p. [Russian: Кривчик А.А., Висмонт Ф.И., Жадан С.А. Типовые формы структурно-функциональных субклеточных органелл при повреждении. - Минск: БГМУ, 2004. – 52с]. ISBN 985-462-298-3
48. Fermoselle C, García-Arumí E, Puig-Vilanova E, Andreu AL, Urtreger AJ, de Kier Joffé EDB et al. Mitochondrial dysfunction and therapeutic approaches in respiratory and limb muscles of cancer cachectic mice: Mitochondrial respiratory chain dysfunction in cachexia. *Experimental Physiology*. 2013;98(9):1349–65. DOI: 10.1113/expphysiol.2013.072496
49. Marin-Corral J, Fontes CC, Pascual-Guardia S, Sanchez F, Oliván M, Argilés JM et al. Redox Balance and Carbonylated Proteins in Limb and Heart Muscles of Cachectic Rats. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2010;12(3):365–80. DOI: 10.1089/ars.2009.2818
50. Carew JS, Huang P. Mitochondrial defects in cancer. *Molecular Cancer*. 2002;1(1):9. DOI: 10.1186/1476-4598-1-9
51. Berstein L.M., Prokhorova V.I., Konoplya E.F. Cancer and cyclic nucleotides: tumor growth mechanisms, hormone sensitivity of tumor tissue, clinical oncology problems. -Minsk: Science and Technology;1993. – 230 p. [Russian: Берштейн Л. М., Прохорова В. И., Конопля Е. Ф. Рак и циклические нуклеотиды: механизмы опухолевого роста, гормоночувствительность опухолевой ткани, проблемы клинической онкологии. – Минск: Наука и техника, 1993. – 230с]. ISBN 978-5-343-00838-8
52. Ostrovsky Yu.M. Active centers and groupings in the thiamine molecule. -Minsk: Science and Technology;1975. - 423 p. [Russian: Островский Ю.М. Активные центры и группировки в молекуле тиамина. – Минск: Наука и техника, 1975. – 423 с.]
53. Skrzydlewska E, Sulkowska M, Koda M, Sulkowski S. Proteolytic-antiproteolytic balance and its regulation in carcinogenesis. *World Journal of Gastroenterology*. 2005;11(9):1251. DOI: 10.3748/wjg.v11.i9.1251
54. Fearon KC, Voss AC, Hustead DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2006;83(6):1345–50. DOI: 10.1093/ajcn/83.6.1345
55. Makeeva T.K., Galkin A.A. Trofological status of patients with stomach cancer. *Bulletin of St. Petersburg State University. Medicine*. 2008; S1:105–17. [Russian: Makeeva T. K., Галкин А. А. Трофологический статус больных раком желудка. Вестник Санкт-Петербургского государственного университета. Медицина. 2008;S1:105-17]
56. Esper DH, Harb WA. The Cancer Cachexia Syndrome: A Review of Metabolic and Clinical Manifestations. *Nutrition in Clinical Practice*. 2005;20(4):369–76. DOI: 10.1177/0115426505020004369
57. Cramer L, Hildebrandt B, Kung T, Wichmann K, Springer J, Doehner W et al. Cardiovascular Function and Predictors of Exercise Capacity in Patients with Colorectal Cancer. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;64(13):1310–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.948
58. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): A large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *European Journal of Cancer*. 2004;40(15):2293–306. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.06.019
59. Acher PL, Al-Mishlab T, Rahman M, Bates T. Iron-deficiency anaemia and delay in the diagnosis of colorectal cancer. *Colorectal Disease*. 2003;5(2):145–8. DOI: 10.1046/j.1463-1318.2003.00415.x
60. Blyndar V.N., Zubrikhina G.N., Matveyeva I.I. Algorithm of modern laboratory diagnostics of anemic syndrome in oncological patients. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2012;7:19–24. [Russian: Блиндарь В. Н., Зубрихина Г. Н., Матвеева И. И. Алгоритм современной лабораторной диагностики анемического синдрома у онкологических больных. Клиническая лабораторная диагностика. 2012;7:19-24]
61. Rytting M, Worth L, Jaffe N. Hemolytic disorders associated with cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 1996;10(2):365–76. DOI: 10.1016/S0889-8588(05)70343-9
62. Sheptulin A.A. Bleeding from the lower sections of the gastrointestinal tract. Supplement RMJ “Diseases of the Digestive system”. 2000;2:36–43. [Russian: Шептулин А.А. Кровотечения из нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Приложение РМЖ «Болезни Органов Пищеварения». 2000; 2: 36-43]
63. Novik A.V. Anemia and metabolic disorders in cancer patients. *Practical Oncology*. 2009;10(3):131–40. [Russian: Новик А.В. Анемия и метаболические расстройства у онкологических больных. Практическая онкология. 2009;10(3):131-40]
64. Moiseev S.V. Capacities of somatostatin analogues to treat castration-resistant prostate cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2012;1(1):77–82. [Russian: Моисеев С.В. Анемия при онкологических заболеваниях. Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. 2012;1(1):77-82]
65. Goncharova E.V., Govorin A.V., Kuzmin A.G., Barkan V.S., Filiev A.P. Структурно-функциональные показатели миокарда у больных хронической железодефицитной анемией. *Kardiologiia*. 2008;48(5):46–50. [Russian: Гончарова Е. В. Говорин А. В., Кузьмин А.Г., Баркан В.С., Филев А.П. Структурно-функциональные показатели миокарда у больных хронической железодефицитной анемией. Кардиология. 2008; 48(5): 46-50]
66. Kripak O.N. Features of changes in systemic and intracardiac hemodynamics in patients with myocardial dystrophy of various origin. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2009;1(25):125–30. [Russian: Крипак О.Н. Особенности изменения системной и внутрисердечной гемодинамики у пациентов с миокардиодистрофиями различного происхождения. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2009;1(25):125-30]
67. Wakui A. Electrolyte abnormalities associated with cancer: a review. *Gan to Kagaku Ryoho. Cancer & Chemotherapy*. 1986;13(6):2031–8. PMID: 3521493

68. Berghmans T. Hyponatremia related to medical anticancer treatment. *Supportive Care in Cancer*. 1996;4(5):341–50. DOI: 10.1007/BF01788840
69. Onitilo AA, Kio E, Doi SAR. Tumor-Related Hyponatremia. *Clinical Medicine & Research*. 2007;5(4):228–37. DOI: 10.3121/cmr.2007.762
70. Shapiro J, Richardson GE. Hyponatremia of malignancy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 1995;18(2):129–35. DOI: 10.1016/1040-8428(94)00126-E
71. Jansson B. Potassium, sodium, and cancer: a review. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*. 1996;15(2–4):65–73. PMID: 9216787
72. Semenova A.I. Hypercalcemia and tumor disintegration syndrome. *Practical Oncology*. 2006; 7(2(26)):101–7. [Russian: Семенова А.И. Гиперкальциемия и синдром распада опухоли. *Практическая онкология*. 2006; 7(2(26)):101–7]
73. Lukianov S.V., Alubaev S.A., Alekseeva G.A., Soloshenko I.N. Diagnosis and treatment of parathyroid gland tumors. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2013;4 (139):73–5. [Russian: Лукьянов С. В., Алубаев С. А., Алексеева Г. А., Солошенко И. Н. Диагностика и лечение опухолей паращитовидных желез. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013;4(139):73–5]
74. Motellón JL, Jiménez FJ, de Miguel F, Jaras MJ, Diaz A, Hurtado J et al. Parathyroid hormone-related protein, parathyroid hormone, and vitamin D in hypercalcemia of malignancy. *Clinica Chimica Acta*. 2000;290(2):189–97. DOI: 10.1016/S0009-8981(99)00181-3
75. Ralston SH. Cancer-Associated Hypercalcemia: Morbidity and Mortality: Clinical Experience in 126 Treated Patients. *Annals of Internal Medicine*. 1990;112(7):499–504. DOI: 10.7326/0003-4819-112-7-499
76. Ostenfeld EB, Erichsen R, Pedersen L, Farkas DK, Weiss NS, Sørensen HT. Atrial Fibrillation as a Marker of Occult Cancer. *PLoS ONE*. 2014;9(8): e102861. DOI: 10.1371/journal.pone.0102861
77. Yeh E, Ewer MS. Cancer and the Heart. 2nd Edition. People's Medical Publishing House USA Ltd (PMPH);2013. – 550 p. ISBN 978-1-60795-219-0
78. Rahman F, Ko D, Benjamin EJ. Association of Atrial Fibrillation and Cancer. *JAMA Cardiology*. 2016;1(4): 384. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0582
79. Li J, Solus J, Chen Q, Rho YH, Milne G, Stein CM et al. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2010;7(4):438–44. DOI: 10.1016/j.hrthm.2009.12.009
80. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, Houghtaling PL, Rautaharju P, Kronmal RA et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;108(24):3006–10. DOI: 10.1161/01.CIR.0000103131.70301.4F
81. Goyal A, Terry MB, Jin Z, Siegel AB. C-Reactive Protein and Colorectal Cancer Mortality in U.S. Adults. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2014;23(8):1609–18. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0577
82. Mühlfeld C, Das SK, Heinzel FR, Schmidt A, Post H, Schauer S et al. Cancer Induces Cardiomyocyte Remodeling and Hypoinnervation in the Left Ventricle of the Mouse Heart. *PLoS ONE*. 2011;6(5): e20424. DOI: 10.1371/journal.pone.0020424
83. Asamura H, Naruke T, Tsuchiya R, Goya T, Kondo H, Suemasu K. What are the risk factors for arrhythmias after thoracic operations? A retrospective multivariate analysis of 267 consecutive thoracic operations. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1993;106(6):1104–10. PMID: 8246546
84. von Knorring J, Lepäntalo M, Lindgren L, Lindfors O. Cardiac arrhythmias and myocardial ischemia after thoracotomy for lung cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1992;53(4):642–7. DOI: 10.1016/0003-4975(92)90325-X
85. Sørensen HT, Sværke C, Farkas DK, Christiansen CF, Pedersen L, Lash TL et al. Superficial and deep venous thrombosis, pulmonary embolism and subsequent risk of cancer. *European Journal of Cancer*. 2012;48(4):586–93. DOI: 10.1016/j.ejca.2011.10.032
86. Shimizu K, Miura Y, Meguro Y, Noshiro T, Ohzeki T, Kusakari T et al. QT prolongation with torsade de pointes in pheochromocytoma. *American Heart Journal*. 1992;124(1):235–9. DOI: 10.1016/0002-8703(92)90954-T
87. Sordillo PP, Sordillo DC, Helson L. Review: The Prolonged QT Interval: Role of Pro-inflammatory Cytokines, Reactive Oxygen Species and the Ceramide and Sphingosine-1 Phosphate Pathways. In *Vivo (Athens, Greece)*. 2015;29(6):619–36. PMID: 26546519
88. Walker G, Wilcock A, Carey AM, Manderson C, Weller R, Crosby V. Prolongation of the QT interval in palliative care patients. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2003;26(3):855–9. DOI: 10.1016/S0885-3924(03)00313-0
89. Haine SE, Miljoen H p., Blankoff I, Vrints CJ. Atrioventricular Dissociation due to Pheochromocytoma in a Young Adult. *Clinical Cardiology*. 2010;33(12): e65–7. DOI: 10.1002/clc.20645
90. Cole SW, Nagaraja AS, Lutgendorf SK, Green PA, Sood AK. Sympathetic nervous system regulation of the tumour microenvironment. *Nature Reviews Cancer*. 2015;15(9):563–72. DOI: 10.1038/nrc3978
91. Bertero E, Canepa M, Maack C, Ameri P. Linking Heart Failure to Cancer: Background Evidence and Research Perspectives. *Circulation*. 2018;138(7):735–42. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033603
92. Bobrov L.L., Novik A.A., Obrezan A.G., Krysjuk O.B. System hemodynamics in patients with lymphomas. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2000; 1: 58–63. [Russian: Бобров Л. А., Новик А. А., Обрезан А. Г., Крысюк О. Б. Системная гемодинамика у больных лимфомами. *Вестник Российской Военно-медицинской Академии*. 2000;1:58–63]
93. Shevchenko Yu.L., Bobrov L.L., Novik A.A., Obrezan A.G., Krysjuk O.B. Changes in diastolic function of the left ventricle in patients with non-Hodgkin's lymphomas. *Kardiologia*. 2001; 41(9): 51–5. [Russian: Шевченко Ю.Л., Бобров Л.А., Новик А.А., Обрезан А.Г., Крысюк О.Б. Изменение диастолической функции левого желудочка сердца у больных с неходжкинскими лимфомами. *Кардиология*. 2001;41(9):51–5]
94. Greci LS, Rashkow A. High-Output Cardiac Failure in a Patient with Prostate Cancer. *Congestive Heart Failure*. 2001; 7(4): 220–2. DOI: 10.1111/j.1527-5299.2001.01010.x
95. Plummer C, Driessen C, Szabo Z, Mateos M-V. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*. 2019; 9(3): 26. DOI: 10.1038/s41408-019-0183-y
96. Robin J, Fintel B, Pikovskaya O, Davidson C, Cilley J, Flaherty J. Multiple myeloma presenting with high-output heart failure and improving with anti-angiogenesis therapy: two case reports and a review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*. 2008; 2(1):229. DOI: 10.1186/1752-1947-2-229
97. Meijers WC, Maglione M, Bakker SJL, Oberhuber R, Kieneker LM, de Jong S et al. Heart Failure Stimulates Tumor Growth by Circulating Factors. *Circulation*. 2018;138(7):678–91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030816
98. Hasin T, Gerber Y, McNallan SM, Weston SA, Kushwaha SS, Nelson TJ et al. Patients with Heart Failure Have an Increased Risk of Incident Cancer. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(10):881–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.088
99. Manikhas G.M., Hanevich M.D., Obrezan A.G., Vashkurov S.M., Lagoshnyak N.V., Khazov A.V. Problems of diagnosis and preoperative correction of concomitant therapeutic pathology in cancer patients. *Problems in oncology*. 2013; 59 (3 Suppl): 490–1. [Russian: Манихас Г. М., Ханевич М. Д., Обрезан А. Г., Вашкуров С. М., Лагошняк Н. В., Хазов А. В. Проблемы диагностики и предоперационной коррекции сопутствующей терапевтической патологии у онкологических больных. *Вопросы Онкологии*. 2013; 59 (3 Прил): 490–1. Доступно на: <http://фотодатазин.рф/upload/iblock/0b7/0b7ca399fd804bf233a34d54d01b1737.pdf>]