

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Ян Синьи

**Методические подходы к противоопухолевой лекарственной терапии у
больных с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.20. Кардиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Решетов Игорь Владимирович

доктор медицинских наук, доцент
Полтавская Мария Георгиевна

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	15
1.1 Кардиотоксичность противоопухолевой терапии.....	15
1.2 Современные возможности диагностики кардиотоксичности.....	20
1.3 Прогнозирование развития кардиотоксичности у больных, получающих химиотерапию.....	24
1.4 Отдаленные последствия кардиотоксичности противоопухолевой терапии	30
1.5 Возможности профилактики и лечения кардиотоксичности.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1 Дизайн исследования	36
2.2 Критерии отбора больных для включения в исследование	37
2.3 Характеристика пациентов, включенных в исследование	39
2.4 Характеристика противоопухолевого лечения.....	42
2.5 Методы исследования	44
2.6 Статистическая обработка результатов исследования.....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	49
3.1 Диагностика кардиотоксичности противоопухолевой терапии	49
3.1.1 Клиническая оценка жалоб больных и результатов физикального обследования.....	49
3.1.2 Изменения биохимических показателей на фоне противоопухолевой терапии	56
3.1.3 Изменения результатов электрокардиографии на фоне противоопухолевой терапии	59
3.1.4 Изменения результатов эхокардиографии на фоне противоопухолевой терапии	63
3.1.5 Значимые сердечно-сосудистые события на фоне противоопухолевой терапии	65

3.2 Факторы риска и шкала прогнозирования кардиотоксичности.....	68
3.2.1 Исследование факторов риска кардиотоксичности	68
3.2.2 Регрессионный анализ независимых факторов риска кардиотоксичности....	74
3.2.3 Разработка и статистическая валидация шкалы прогнозирования кардиотоксичности.....	77
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	85
4.1 Сравнение разработанной шкалы риска кардиотоксичности и классических шкал сердечно-сосудистого риска	85
4.2 Клинико-лабораторные сопоставления пациентов различных групп сердечно-сосудистого риска в соответствии с разработанной шкалой	89
4.3 Результаты лечения больных с различным риском кардиотоксичности	99
4.3.1 Ближайшие результаты противоопухолевой терапии.....	99
4.3.2 Отдаленные результаты противоопухолевой терапии.....	102
4.4 Особенности лечения в зависимости от группы сердечно-сосудистого риска.....	104
4.4.1 Частота незавершенности противоопухолевой терапии	104
4.4.2 Применение кардиотропной терапии.....	105
4.4.3 Лечебные мероприятия при развитии/ риске кардиотоксичности	108
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	114
ВЫВОДЫ	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Современные методы лечения злокачественных новообразований улучшили показатели выживаемости больных, но при этом увеличили риск развития сердечно-сосудистых осложнений, связанных с противоопухолевой терапией [1, 2, 3]. На ее фоне как усугубляется течение не только уже существующих кардиоваскулярных заболеваний, так и повышается риск новых кардиологических событий, что в свою очередь ограничивает возможности онкологического лечения пациентов и снижает продолжительность их жизни [1, 3, 4, 5, 6]. Несмотря на активное развитие в последние годы кардиоонкологии в качестве самостоятельного научно-клинического направления, многие фундаментальные и прикладные задачи в этой области остаются не решенными. Одним из ключевых препятствий на пути к персонализированному ведению больных является отсутствие универсального и клинически применимого инструментария для количественной оценки риска сердечно-сосудистых осложнений, адаптированных и апробированных в Российской Федерации. Подавляющее большинство прогностических алгоритмов, используемых в настоящее время [2], разработаны на зарубежных популяционных выборках, что ограничивает их валидность и воспроизводимость в отечественной клинической практике и не позволяет в полной мере осуществлять точную стратификацию пациентов.

Кроме того, существующие диагностические алгоритмы характеризуются выраженной нозологической и фармакологической ограниченностью. Их применение регламентируется конкретным классом химиотерапевтических агентов, список которых ограничен [7, 8, 9], или сфокусировано на отдельных нозологических формах сердечно-сосудистой патологии, не охватывая весь спектр потенциальных осложнений [10]. Остаётся нереализованной возможность интегральной оценки, учитывающей совокупный вклад исходного

кардиологического статуса, характеристик опухолевого процесса и модифицирующих факторов лечения, что существенно снижает прогностическую ценность существующих моделей.

Следует отметить, что ряд работ носят фрагментарный характер ввиду краткосрочного ретроспективного анализа и не затрагивают все аспекты противоопухолевого лечения, включая этап первичного скрининга, промежуточный мониторинг и оценку долгосрочных клинических результатов. Отсутствие унифицированной системы динамического контроля особенно критично для пациентов, изначально относящихся к группе высокого риска – лиц пожилого возраста, а также больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и артериальной гипертензией [1, 3].

Клиническая значимость разработки надежного, многофакторного и пригодного для повседневной практики инструмента стратификации риска, верифицированного на российской популяции, определяет актуальность, обуславливает дизайн и предопределяет постановку цели и задач настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

Вопросы прогнозирования и профилактики сердечно-сосудистых осложнений, индуцированных противоопухолевой терапией, являются приоритетным направлением современной кардиоонкологии. В опубликованных работах отечественных и зарубежных авторов представлены данные о частоте и структуре кардиотоксических событий у больных солидными новообразованиями, выделены основные предикторы их развития и предложены различные прогностические шкалы. Однако существующие модели обладают рядом существенных ограничений. Большинство из них построены на статических показателях и не учитывают динамику клинико-лабораторных параметров в процессе лечения, а также не адаптированы к гетерогенной группе солидных

опухолей. Традиционные кардиологические шкалы риска разработаны для общей популяции и не могут быть экстраполированы на онкологических больных без соответствующей модификации. На сегодняшний день отсутствует валидированный инструмент, позволяющий одновременно оценивать исходный кардиологический статус, проводить мониторинг осложнений и прогнозировать их влияние на продолжение противоопухолевой терапии. Необходимость создания и валидации такой шкалы послужила основанием для проведения настоящего исследования.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: Разработать методики прогнозирования риска кардиотоксичности противоопухолевой терапии у пациентов с солидными опухолями для повышения эффективности и безопасности лечения.

Задачи исследования:

1. Провести анализ структуры и частоты кардиоваскулярных нарушений и значимых кардиологических осложнений, развившихся на фоне противоопухолевой терапии у больных солидными опухолями различных локализаций.
2. Выявить предикторы и разработать новую шкалу прогнозирования риска кардиотоксичности противоопухолевой терапии.
3. Провести сравнительную оценку разработанной шкалы и применяемых в настоящее время универсальных шкал кардиоваскулярного риска.
4. Дать клиническую характеристику группам низкого, среднего и высокого кардиоваскулярного риска, выделенным на основании разработанной шкалы, и оценить непосредственные и отдаленные результаты противоопухолевого лечения в этих группах.

5. Изучить особенности назначения противоопухолевой и кардиотропной терапии в зависимости от группы риска и определить возможные пути оптимизации ведения пациентов.

Научная новизна

1. Впервые определены независимые предикторы химиоиндуцированной кардиотоксичности для пациентов с солидными новообразованиями различных локализаций, получающих различные, преимущественно безантрациклиновые, схемы химиотерапии.

2. Впервые показана связь курения, сахарного диабета, стадии злокачественного новообразования, старшего возраста, снижения фракции выброса левого желудочка и изменений на электрокардиограмме до начала терапии ассоциировано с развитием кардиотоксичности на фоне различных схем химиотерапии, преимущественно содержащих фторпиримидины, таксаны и препараты платины.

3. Предложена оригинальная шкала риска кардиотоксичности, обладающая достаточной дискриминационной способностью и позволяющая на дотерапевтическом этапе стратифицировать пациентов на группы низкого, среднего и высокого риска кардиоваскулярных осложнений при применении различных групп химиотерапевтических препаратов.

4. Выявлены различия непосредственной и отдаленной эффективности противоопухолевого лечения, включая общую и безрецидивную выживаемость, в зависимости от степени риска кардиотоксичности, определенного на основании разработанной шкалы.

5. Выявлены значимые различия в структуре противоопухолевого лечения между группами низкого, среднего и высокого риска кардиотоксичности, что подтверждает клиническую валидность разработанной шкалы и обосновывает

необходимость персонализированного подхода к выбору схемы терапии с учетом исходной кардиологической стратификации.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость настоящего исследования определяется комплексным подходом к решению актуальной задачи кардиоонкологии – прогнозированию и профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с солидными злокачественными новообразованиями, получающих противоопухолевую терапию. На репрезентативной когорте больных преимущественно высокого и очень высокого популяционного сердечно-сосудистого риска проведен системный анализ спектра, частоты и предикторов химиоиндуцированной кардиотоксичности. Выявлено 9 факторов, риска кардиотоксичности, из которых с помощью LASSO-регрессии отобрано 7 независимых факторов риска: возраст ≥ 60 лет, наличие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, сахарный диабет, курение, лучевая терапия на левую половину грудной клетки, III–IV стадия опухолевого процесса и применение антрациклинов. Разработана оригинальная шкала стратификации риска кардиотоксичности, позволяющая на дотерапевтическом этапе выделять группы низкого, среднего и высокого риска. Доказана градиентная зависимость между категорией риска развития кардиоваскулярных осложнений и объемом необходимой кардиологической поддержки

Предложенная шкала позволяет своевременно выявлять пациентов с высоким риском кардиотоксичности, определять необходимый объем кардиомониторинга и кардиопротективной терапии, персонализировать выбор схемы противоопухолевого лечения. Применение шкалы способствует снижению частоты кардиологических осложнений, повышению доли пациентов, завершивших полный курс лечения, и может быть использовано в системе

последипломного обучения врачей онкологических и кардиологических специальностей.

Методология и методы исследования

Методология проведенного исследования основывалась на ретроспективном подходе. Исследование было одноцентровым, проведено на кафедре онкологии, реконструктивной хирургии и радиотерапии института Кластерной онкологии имени профессора Л. Л. Левшина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) в клинической больнице №1 за период 2021–2025 гг. Включено 310 пациентов с морфологически верифицированными солидными злокачественными новообразованиями различных локализаций, получивших не менее 2 циклов химиотерапии. Критериями исключения являлись исходная тяжелая сердечная недостаточность (ФК III–IV), острая коронарная патология в анамнезе (< 6 мес.), некупируемые нарушения ритма, отсутствие данных о результатах динамического наблюдения. Систематизированы следующие сведения о больных: возраст, пол, индекс массы тела, сопутствующая патология, выбранная схема и длительность проведения химиотерапии, показатели лабораторных и инструментальных исследований. Динамическое наблюдение включало оценку новых кардиологических событий и общей выживаемости. Для выявления независимых предикторов использована LASSO-регрессия с отбором признаков по минимальному критерию кросс-валидационной ошибки. Сравнение групп проведено с помощью t-критерия Стьюдента (нормальное распределение), U-критерия Манна–Уитни (ненормальное) и χ^2 -критерия (категориальные данные). Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Все вычисления выполнены в IBM SPSS Statistics 26.0 и Python (версия 3.9). Все процедуры исследования выполнены в соответствии с современными медицинскими этическими стандартами. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) (протокол № 24-23 от 07.12.2023

года). Полученные результаты обладают практической значимостью и могут использоваться в рутинной клинической практике при ведении онкологических пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1. Проведение противоопухолевой терапии у пациентов с солидными опухолями различных локализаций и преимущественно высоким/очень высоким популяционным сердечно-сосудистым риском ассоциировано с возникновением новых кардиологических событий у 7,1 % пациентов.

2. Факторы риска кардиотоксичности у пациентов с злокачественными новообразованиями различной локализации, на фоне применения химиотерапии, преимущественно содержащей фторпиримидины, препараты платины и таксаны, включают возраст, сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе, сахарный диабет, курение, стадию опухоли, применение антрациклинов, лучевую терапию на левую половину грудной клетки, снижение фракции выброса левого желудочка и изменения на электрокардиограмме до начала терапии.

3. Разработанная шкала прогнозирования риска кардиотоксичности, включающая 7 независимых предикторов: возраст, сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе, сахарный диабет, курение, стадия опухоли, применение антрациклинов, лучевая терапия на левую половину грудной клетки, - является эффективным инструментом дотерапевтической стратификации пациентов на группы низкого, среднего и высокого риска кардиоваскулярных осложнений.

4. Выделенные группы риска достоверно различаются по непосредственной и отдаленной эффективности противоопухолевого лечения, а также по структуре назначения противоопухолевой и кардиотропной терапии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспортам научных специальностей 3.1.6. Онкология, лучевая терапия и 3.1.20. Кардиология.

По специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия исследование выполнено в рамках направления п.3 – «разработка и усовершенствование программ диагностики, лечения и профилактики злокачественных новообразований», а также п.10 – «осложнения специфических методов лечения онкологических заболеваний».

По специальности 3.1.20. Кардиология исследование соответствует пункту п.2 – «разработка новых методов диагностики, профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с онкологической патологией и ее лечением» (вторичная кардиоваскулярная патология).

Таким образом, диссертационная работа находится на стыке двух специальностей и полностью соответствует их паспортным направлениям.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования обеспечена соответствием запланированному дизайну, достаточным объемом выборки, применением современных статистических методов (включая LASSO-регрессию) и апробацией на профильных научных конференциях. Работа выполнена с соблюдением принципов научной этики, полученные данные обработаны с использованием актуальных статистических подходов. Интерпретация и обсуждение результатов базируются на анализе обширной отечественной и зарубежной литературы.

Основные результаты научной работы были доложены, обсуждены и одобрены на следующих научно-практических конференциях в хронологическом порядке:

1. 27-28 марта 2024 г. XI Annual International Scientific-Practical Conference «MEDICINE PRESSING QUESTIONS», V Satellite Forum on Public Health & Healthcare Politics. Доклад: «Current research in onco-cardiology: Balancing antineoplastic therapy with cardiovascular health».

2. 14-17 сентября 2024 г., Китай. Конференция AOS2024. Доклад: «Immunotherapy associated cardiovascular adverse events in cancer patients with high cardiovascular risk: multicenter retrospective analysis».

3. 23-24 октября 2025 г., г. Алматы Конференция «KAZONCO: ОНКОМАММОЛОГИЯ», Доклад: «Multidisciplinary Assessment of Cardiotoxicity Risk in Systemic Therapy of Breast Cancer».

4. 4-6 ноября 2025 г., г. Мадрид, Испания. Конференция «CardioTox 25, 11th International Cardio Oncology Congress». Доклад: «Realworld cardiotoxicity among immunotherapy highrisk patients».

5. 26 сентября 2025 г., г. Москва. Конференция «Медицинская весна». Доклад: «Effect of Adjuvant Chemotherapy on Survival Outcomes in HR+/HER2-Older Women with Breast Cancer».

6. 11-13 декабря 2025 г., г. Москва. XXIX Российский онкологический конгресс. Постерный доклад: «Долгосрочная выживаемость и скрытые риски: роль причин смерти и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с раком щитовидной железы по данным SEER».

7. 12-13 марта 2026 г., г. Москва. III Научно-практическая конференция «Экспериментальная и клиническая онкология». Доклад: «Особенности лечения коморбидных пациентов с раком головы и шеи».

Внедрение результатов исследования в практику

Достижения исследования внедрены в практику Университетской клинической больницы №1 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Основные выводы, методы

контроля сердечно-сосудистого риска и рекомендации исследования имеют четкую практическую направленность, могут быть напрямую применены в клинической диагностике и лечении. Эти результаты интегрированы в повседневный лечебный процесс соответствующих клинических отделений, используется для направления лечения и наблюдения пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Кроме того, результаты исследования были представлены на научных конференциях и обсуждены с коллегами, получив одобрение и признание в профессиональном сообществе, что подтверждает их практическую применимость и надежность.

Личный вклад автора

Автор лично провел анализ современной литературы по проблеме кардиоваскулярного риска на фоне противоопухолевой терапии, участвовал в постановке цели и задач, разработке дизайна исследования, формировании клинической базы данных, сборе и систематизации первичного материала. Статистическая обработка полученных данных выполнена автором самостоятельно с использованием пакетов IBM SPSS 26.0 и Python. Автором самостоятельно выполнены клиническая интерпретация полученных данных, обобщение результатов исследования и формулировка научных положений, выносимых на защиту.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 научная статья в

издании, индексируемом в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, 5 иных публикаций по теме исследования.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, клинических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 214 источников литературы, иллюстрирована 22 таблицами и 16 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Кардиотоксичность противоопухолевой терапии

Кардиотоксичность остается одним из наиболее серьезных побочных эффектов противоопухолевой терапии. Она включает дисфункцию левого желудочка и сердечную недостаточность, острые коронарные синдромы, клапанные аномалии, заболевания перикарда, аритмию, миокардит и сосудистые осложнения [1]. Следует отметить, что не только имеющиеся до начала терапии, но и развивающиеся в процессе ее проведения сердечно-сосудистые заболевания имеют прогностическое значение, поскольку существенно влияют на возможность проведения противоопухолевого лечения, качество жизни больных и их последующую выживаемость [11].

Проявления кардиотоксичности могут быть симптомными и бессимптомными, острыми и хроническими [2]. Одним из классов цитостатиков, применение которых сопровождается развитием сердечно-сосудистых осложнений, являются антрациклиновые антибиотики. Они вызывают необратимое, дозозависимое повреждение миокарда посредством механизмов, включающих окислительный стресс, нарушение регуляции железа, митохондриальную дисфункцию и ингибирование топоизомеразы IIβ [3]. Ингибируя саркоплазматическую ретикулярную Ca²⁺-АТФазу и рианодиновый рецептор, антрациклины вызывают временную дисрегуляцию и аномальное накопление внутриклеточного кальция в кардиомиоцитах, что приводит к снижению сократительной способности миокарда и повышению аритмогенности [4]. Показано, что частота развития сердечной недостаточности (СН), выявляемой с учетом оценки фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), при лечении доксорубицином возрастает с 7% до 65% при увеличении кумулятивной дозы препарата с 150 мг/м² до 550 мг/м² [5].

Представители класса алкилирующих агентов (цисплатин, карбоплатин) повреждают эндотелий и активируют пути коагуляции, повышая риск венозной тромбоэмболии. Цисплатин связан и с апоптозом кардиомиоцитов, поскольку активирует путь трансмембранной протеинкиназы РНК-подобной ER-киназы [6]. Например, в исследовании [12] показано, что развитие венозной тромбоэмболии развивается у 11% больных раком яичников в течение 12 месяцев после начала химиотерапии цисплатином. Применение цисплатина повышает риск развития атеросклероза и ишемической болезни сердца, особенно у пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [13], а также способствует обратимому замедлению сердечного ритма. Карбоплатин приводит к увеличению интервала QT и может повышать риск возникновения желудочковой аритмии [4]. Терапия другим представителем этого класса – циклофосфаном, особенно при его использовании в высоких дозах, сопровождается развитием кардиотоксичности в 7–28% случаев [14], причем клинические проявления могут включать миокардит, перикардит, аритмии и даже кардиогенный шок.

Антиметаболиты, например 5-фторурацил и пролекарство капецитабин обуславливают развитие кардиотоксичности у больных солидными новообразованиями в 1-19% случаев [15]. Основными механизмами ее развития считают вазоспазм коронарных артерий, прямое токсическое действие метаболитов на клетки сердечной мышцы, окислительный стресс и дисфункцию эндотелия, приводящие к энергетическому истощению клеток и нарушению их функции, и микрососудистые повреждения [16, 17]. Кардиоваскулярные осложнения могут наблюдаться уже во время введения первой дозы 5-фторурацила и встречаются, преимущественно, при использовании высоких доз препарата или непрерывных инфузиях. Клиническими проявлениями кардиотоксичности чаще всего являются ишемия миокарда, стенокардия и боль в грудной клетке. Частота 5-фторурацил-ассоциированной ишемии выше у пациентов, имеющих в анамнезе ишемическую болезнь сердца (4,5%), по сравнению с больными, у которых ее не было (1,1%) [18]. В ряде случаев развивается острый коронарный синдром, сердечная недостаточность, аритмия

желудочков или внезапная сердечная смерть [19]. При повторном введении 5-фторурацила рецидив кардиотоксичности может наблюдаться у 82–100% больных [20]. Использование гемцитабина сопровождается риском развития аритмии, спазма коронарных артерий, СН, дилатационной кардиомиопатии [21], синдрома капиллярной утечки, который может перерасти в кардиогенный шок, особенно в сочетании с доксорубицином или паклитакселом [4].

Основными сердечно-сосудистыми побочными эффектами при использовании таксанов являются аритмии и гипотония. Обратимое замедление сердечного ритма развивается у 10-20% больных, получающих паклитаксел, но тяжелая аритмия и повреждение миокарда встречаются у небольшого числа пациентов, преимущественно с уже существующим нарушением проводимости и при одновременном воздействии других кардиотоксических препаратов [22]. Эта группа препаратов оказывает прямое повреждающее воздействие на микротрубочки кардиомиоцитов, что приводит к реорганизации сети микротрубочек и нарушению электромеханических и эластических свойств клеток сердечной мышцы [23]. Кроме того, препараты способствуют образованию активных форм кислорода, которые повреждают митохондрии и ДНК кардиомиоцитов, могут вызывать прямое повреждение клеток миокарда, эндотелиальную дисфункцию, агрегацию тромбоцитов и вазоспазм [24].

Кардиотоксичность зарегистрирована и при использовании некоторых препаратов таргетной терапии. Нейрегулин, рецептор ErbB, обнаруженный в сердечно-сосудистой системе, может быть вовлечен в кардиотоксичность анти-HER2 терапии [25]. Нарушение экспрессии ErbB2 способно вызвать дилатационную кардиомиопатию, а подавление сигнала нейрегулина/ErbB – препятствовать восстановлению после ишемического повреждения [26]. Индуцирование синтеза активных форм кислорода и апоптоза клеток приводит к повышению уровня тропонина I и легкой цепи сердечного миозина-1. Показано, что трастузумаб может вызывать эндотелиальную и митохондриальную дисфункцию [27]. В совокупности эти эффекты приводят к левожелудочковой дисфункции и СН. Но в отличие от антрациклин-индуцированной токсичности,

данный побочный эффект у 74-80% больных носит обратимый характер [28] и не является дозозависимым.

Терапия, направленная на фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), также может приводить к сердечно-сосудистым последствиям. Ингибиторы VEGF снижают уровень эндотелиального синтеза оксида азота и способствуют выработке эндотелина-1, что приводит к вазоконстрикции, повышению артериального давления, ремоделированию сосудов [29, 30, 31]. Кроме того, терапия анти-VEGF вызывает кардиотоксичность вследствие митохондриальной дисфункции. Эти эффекты могут способствовать формированию системной и легочной гипертензии, появлению гипертрофии левого желудочка и ишемии миокарда [32]. Ингибиторы VEGF также повышают риск артериального тромбоза. Например, при использовании бевацизумаба у больных рецидивирующим раком яичников, показан высокий риск развития артериальной гипертензии 3-4 степени ($p < 0,00001$) и артериальных тромбоэмболических событий ($p = 0,02$) [33]. Имеются сообщения о возникновении сердечной недостаточности или кардиомиопатии для некоторых других анти-VEGFR препаратов, включая ленатиниб, пазопаниб и сунитиниб [4].

Сердечно-сосудистые осложнения ингибиторов PARP проявляется в виде гипертензии и сердцебиения, причем наиболее токсичный препарат – нирапариб. Его использование может сопровождаться развитием гипертензии в 16,9% случаев, причем тяжелое течение заболевания, включающее гипертензивные кризы, зарегистрировано у 9% больных [34]. В основе кардиотоксичности нирапариба лежит ингибирование транспортеров нейротрансмиттеров (дофамина, норадреналина и серотонина), киназы DYRK1A, возможность потенциального подавления калиевого канала hERG, метаболические нарушения и апоптоз кардиомиоцитов [35, 36].

Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИИК) запускают иммуноопосредованный миокардит посредством распознавания Т-клетками антигенов кардиомиоцитов, напоминающих, вследствие молекулярной мимикрии, антигены опухолевых клеток, и выработки воспалительных цитокинов [37].

Неблагоприятные сердечно-сосудистые осложнения, связанные с ИИК, редки (общая заболеваемость <1-1,14% при монотерапии и 2,4% при комбинированной терапии), но смертность от иммуноопосредованного миокардита остается чрезвычайно высокой (25–50%) [38]. Риск развития миокардита ниже при применении анти-PD1 препаратов, чем анти-PDL1 и анти-CTLA4 [39]. К числу других иммуноопосредованных сердечно-сосудистых побочных эффектов относятся заболевания перикарда, васкулит, острые коронарные синдромы и тромбоэмболические события, а также аритмии и дисфункция левого желудочка, включая синдром Такоцубо [40].

Новые терапевтические средства, такие как ингибиторы протеасом, CAR-T-клеточная иммунотерапия и ингибиторы гистондеацетилазы, вызывают повреждение сердца за счет нарушения контроля белковых антигенов кардиомиоцитов, иммуноопосредованного повреждения миокарда и изменения паттернов регуляции генов [3].

Лучевая терапия, особенно на область грудной клетки, является фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, особенно в сочетании с предшествующим воздействием антрациклинов [41]. Возможными причинами могут быть образование активных форм кислорода и окислительный стресс, активация воспаления и поступление в поврежденные зоны иммунных клеток, эндотелиальная дисфункция, которые участвуют в патогенезе ишемической болезни сердца, вызванной лучевой терапией. По данным YN Lai et al (2021), дозы облучения, получаемые больными раком молочной железы (РМЖ), в долгосрочной перспективе коррелируют с ускоренной кальцификацией коронарных артерий и повышенным риском ишемической болезни сердца [42]. Но даже наличие в анамнезе лучевой терапии на область малого таза рассматривается в качестве независимого фактора риска снижения выживаемости, специфичной для сердечно-сосудистой системы [43].

Таким образом, современные методы лекарственной терапии и лучевая терапия оказывают разнообразное нежелательное воздействие на сердце, от прямого повреждения клеток до нецелевого иммунного распознавания, что

подчеркивает необходимость усиления кардиоонкологического контроля и разработки кардиопротективных стратегий у пациентов, получающих противоопухолевое лечение

1.2 Современные возможности диагностики кардиотоксичности

Перед началом потенциально кардиотоксичной химиотерапии, а также для раннего выявления риска нежелательных побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы необходимо обследование пациента. Центральную роль в наблюдении за кардиотоксичностью у онкологических больных играют биомаркеры и методы медицинской визуализации [44].

Кардиоспецифические биомаркеры также могут быть полезны для стратификации риска, наблюдения, ранней диагностики и прогнозирования [1, 25, 45]. В клинической практике чаще всего используется определение в динамике уровня кардиоспецифических тропонинов и натрийуретических пептидов. Показано, что возрастание уровня тропонина Т и тропонина I может рассматриваться в качестве ценного показателя для выявления острого повреждения миокарда после терапии антрациклинами [46]. Эти биомаркеры являются предикторами ранней сердечной дисфункции [25]. Совместный мониторинг уровня тропонина Т и NT-proBNP повышает выявление субклинического поражения сердца до появления клинических симптомов, что позволяет своевременно корректировать или начинать терапию сердечной недостаточности [4, 47]. Заслуживает также внимания С-концевой пропептид проколлагена типа I, прямой продукт синтеза коллагена, являющийся биомаркером фиброза. Повышение его уровня в сыворотке крови больных РМЖ, получавших химиотерапию на основе антрациклинов, через 3 месяца после химиотерапии коррелирует с сопутствующей субклинической дисфункцией левого желудочка [48].

Эхокардиография (ЭхоКГ) является основным методом визуализации, используемым для диагностики кардиотоксичности, который позволяет оценить морфологические и функциональные изменения миокарда [25]. ФВЛЖ – наиболее распространенный маркер систолической функции левого желудочка, который оценивается с использованием модифицированного бипланарного метода Симпсона. Снижение ФВЛЖ менее 50% связано со значительным повышением риска развития сердечной недостаточности при использовании анти-HER2 терапии и антрациклинов [49, 50]. Однако ФВЛЖ, обладает относительно низкой чувствительностью и высокой временной вариабельностью, поэтому для оценки данного показателя в динамике рекомендуются одни и те же методики его измерения у пациентов. Другим важным параметром, определяемым при проведении ЭхоКГ, считается глобальная продольная деформация (ГПД), относительное снижение которой более чем на 15% от исходного уровня в сочетании с повышенными показателями кардиомаркеров признано ранним признаком повреждения миокарда, появляющимся до явного снижения ФВЛЖ [51]. Отмечено, что пациенты с более низкими нормальными значениями ФВЛЖ или нарушенной ГПД подвержены большему риску развития кардиотоксичности [52], причем относительное снижение ГПД на 10–15% предсказывает кардиотоксичность с чувствительностью 65% и специфичностью 94% [44]. К числу наиболее чувствительных 3D-маркеров ранней кардиотоксичности относится также индекс конечно-систолического объема >29 мл/м², показывающий объем крови, остающийся в левом желудочке в конце систолы, с поправкой на площадь поверхности тела [25]. Такой параметр ЭхоКГ, как индекс производительности миокарда, может выявлять субклиническую кардиотоксичность у пациентов, получающих лечение 5-фторурацил и антрациклинами [53]. Кроме того, в рекомендациях ESC предусмотрена базовая оценка размера правого желудочка и систолической функции, систолического давления в правом желудочке и систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца [54]. Хотя предпочтительно проведение трехмерной ЭхоКГ, однако в рутинной клинической практике чаще всего оценивается только

значение ФВЛЖ, поскольку не все ЭхоКГ-приборы имеют программы расчета продольного или циркулярного напряжения левого желудочка и не все специалисты, проводящие исследование владеют этой методикой [55]. В связи с этим рассматривается создание программ по расчету продольного напряжения левого желудочка у кардиоонкологических больных с помощью стандартной трансторакальной ЭхоКГ с использованием искусственного интеллекта [56].

Стресс-эхокардиография, сочетающая ЭхоКГ и нагрузочный тест, позволяет выявить субклинические изменения функции левого желудочка [43]. Она повышает чувствительность оценки ФВЛЖ [42], позволяет оценить сократительный резерв левого желудочка, снижение которого на 5 единиц имеет прогностическое значение для будущего снижения ФВЛЖ [57].

Важным методом оценки кардиотоксичности, вызванной химиотерапией, является электрокардиография (ЭКГ). Удлинение интервала QT более 500 мс увеличивает риск потенциально смертельных аритмий [58]. Терапия антрациклинами, анти-HER2 терапия и лечение некоторыми ингибиторами тирозин-киназы могут быть связаны с удлинением интервала QTс, а одновременное применение других препаратов, удлиняющих интервал QT, например, противорвотных средств или антибиотиков, способно усиливать этот эффект [1, 30]. Изменения сегмента ST на ЭКГ также могут указывать на повреждение сердечной мышцы [59]. Однако традиционная ЭКГ имеет ограниченные возможности диагностики субклинического повреждения сердца. Для выявления бессимптомных или неспецифических симптоматических случаев нередко используют субмаксимальный нагрузочный тест – шестиминутный тест ходьбы [4], имитирующий повседневную деятельность. В последние годы для оценки данных ЭКГ нередко применяются алгоритмы искусственного интеллекта (ИИ), обученные на 12-канальных записях ЭКГ. Так в исследовании [60] установлено, что применение ИИ для обработки ЭКГ взрослых, перенесших в детстве антрациклиновую терапию, может с высокой вероятностью предсказывать развитие поздней кардиомиопатии (AUC составила 0,87, 95% ДИ, 0,83–0,90).

В тех случаях, когда ЭхоКГ изображения недостаточно информативны или когда необходима дополнительная характеристика тканей, используется магнитно-резонансная томография (МРТ). Этот метод нередко рассматривается в качестве «золотого стандарта» для неинвазивной оценки структуры и функции сердца. Кроме точного исследования объема сердца, МРТ позволяет выявить признаки диффузного фиброза, отека и воспаления миокарда и внеклеточной среды, которые необходимы для диагностики миокардита, инфильтративных кардиомиопатий и ранних субклинических заболеваний [52, 61]. МРТ с использованием метода стационарной свободной прецессии предоставляет данные о сегментарных и глобальных изменениях движения стенок и дает возможность обнаружить даже незначительные изменения [62]. Кинематографическая МРТ выявляет минимальные морфофункциональные аномалии левого желудочка у пациентов, получающих низкие дозы антрациклинов [4, 63, 64]. С помощью МРТ может быть выявлена дисфункция правого желудочка, развивающаяся во время лечения антрациклинами, и коррелирующая с более высокой смертностью [65, 66]. Метод также позволяет оценить последствия артериальной гипертензии, вызванной ингибиторами тирозинкиназ [67] и определить эластичность сосудов.

Кардиокомпьютерная томография с ангиографией обеспечивает неинвазивную оценку коронарной системы в случаях, когда инвазивная ангиография противопоказана. Метод может использоваться для определения кальцификации коронарных артерий при наличии высокого риска преждевременного развития ишемической болезни сердца [3].

Ядерная визуализация, такая как многоканальное сканирование, в настоящее время применяется только у больных, которым невозможно провести ЭхоКГ и МРТ сердца [52].

Кроме того, объем проводимого обследования в определенной мере определяется характером планируемой лекарственной терапии [7].

Таким образом, в настоящее время имеется достаточное количество неинвазивных методов диагностики, позволяющих оценить сердечно-сосудистую

систему больных до начала противоопухолевого лечения, определить группу риска кардиотоксичности, в которую входит пациент и проводить мониторинг в процессе терапии и после ее окончания.

1.3 Прогнозирование развития кардиотоксичности у больных, получающих химиотерапию

Важным аспектом оценки пациентов, получающих химиотерапию, является определение риска развития кардиотоксичности, значительно варьирующего среди пациентов и во многом зависящего от исходного состояния их сердечно-сосудистой системы [3]. В большинстве проведенных исследований к факторам риска относят:

- возраст пациента, поскольку с увеличением возраста обычно снижается сердечный резерв, повышается жесткость сосудов и чаще встречаются сопутствующие заболевания сердца, что делает больных более восприимчивыми к кардиотоксическому воздействию противораковых препаратов [68];
- наличие сопутствующей патологии (гипертонической болезни, диабета, ожирения, ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний), повышающих нагрузку на миокард и сосудистую систему [69];
- генетическую предрасположенность, влияющую на реакцию кардиомиоцитов на химиотерапию [54];
- изменяемые факторы образа жизни (курение, физическую неактивность, перенесенный в прошлом миокардит, ранее существовавшую сердечную недостаточность) [70].

В некоторых исследованиях рассматривается частота развития сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от гистологического типа опухоли. Так по данным [71] самая высокая частота сердечной дисфункции наблюдалась у больных РМЖ (72,97 на 1000 человеко-лет), при лейкомиях (65,21 на 1000 человеко-лет) и лимфомах (55,43 на 1000 человеко-лет). Определенный вклад в

развитие кардиотоксичности вносит стадия опухолевого процесса, поскольку у пациентов с более запущенной стадией (III-IV) потенциально требуется более длительное лечение [4]. Кроме того, важное влияние на развитие сердечно-сосудистой токсичности оказывает тип и способ проведения противоопухолевой лекарственной терапии, класс препарата, его доза, кумулятивное воздействие, проведение одновременной или последовательной лучевой терапии [72], а также наличие данных о предшествующем лечении опухоли, его характере и сопутствующих осложнениях. Риск кардиотоксичности, связанной с противоопухолевой терапией, является динамическим, и его оценка должна проводиться не только на исходном этапе, чтобы определить частоту и интенсивность профилактических мероприятий, но и на протяжении всего лечения опухоли и после него [73]. Включение вышеперечисленных переменных, а также ключевых результатов лабораторных (уровня тропонинов, BNP, липопротеинов низкой плотности и других) и инструментальных методов в структурированные предлечебные обследования, положенные в основу создания различных шкал для оценки риска кардиотоксичности, позволяет выявлять пациентов высокого риска и разрабатывать индивидуальные стратегии наблюдения и профилактики [3].

Шкала риска Фрамингема была одной из первых и наиболее широко используемых моделей для оценки 10-летнего риска развития коронарных сердечно-сосудистых заболеваний. Она включает традиционно значимые факторы риска – возраст, пол, общий холестерин, липопротеины высокой плотности, систолическое артериальное давление (с учётом терапии), курение и (в некоторых версиях) сахарный диабет – и позволяет классифицировать пациентов на группы низкого ($< 10\%$), умеренного ($10\text{--}20\%$) и высокого ($> 20\%$) риска. В онкологической клинике ее применение ограничено из-за систематической недооценки риска и невозможности точно прогнозировать специфические для пациентов сердечно-сосудистые осложнения, обусловленные противоопухолевой терапией [74]. В исследовании [75] шкала не выявила различий риска кардиологических осложнений при использовании разных режимов платиновых

дуплета и триплетов, что ставит под сомнение ее чувствительность к влиянию некоторых препаратов. По данным [76] высокий балл по шкале Фрамингема не ассоциирован с развитием кардиотоксичности, вызванной химио- и таргетной терапией.

Достаточно часто используется шкала оценки риска Ассоциации сердечной недостаточности и Международного общества кардиоонкологии (HFA-ICOS), предоставляющая комплексную основу для стратификации сердечно-сосудистого риска у онкологических больных перед применением потенциально кардиотоксической терапии. В настоящее время созданы оценочные шкалы для 6 групп противоопухолевых препаратов: антрациклинов, HER2-ингибиторов, ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (iVEGF), ингибиторов тирозинкиназы Абельсона 2-го, 3-го поколений (BCR-ABL TKI), ингибиторов протеасом / иммунномодуляторов, RAF и MEK ингибиторов [7]. Они учитывают множество факторов, включая запланированный режим лечения, предшествующее воздействие кардиотоксической терапии и ранее существовавшие сердечно-сосудистые заболевания, кардиомаркеры, возраст пациента, традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (диабет, гипертонию, хроническую болезнь почек) и изменяемые факторы образа жизни, такие как курение и ожирение [7, 31, 54, 77]. Такой систематический подход позволяет врачам с учетом количества набранных баллов при оценке определенных показателей шкалы и предполагаемой схемы лечения выявлять пациентов высокого (вероятность 10-19%) и очень высокого (вероятность более 20%) риска. Этим пациентам будет полезен усиленный мониторинг состояния сердечно-сосудистой системы и профилактические мероприятия на протяжении всего периода лечения опухолевого процесса.

По данным [8] методика оценки риска HFA-ICOS обладает умеренной прогностической способностью в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в популяции пациенток, получавших анти-HER2 терапию РМЖ. Оценка общего риска более корректна в группах среднего и очень высокого риска, однако, в группах низкого и высокого риска кардиотоксичность остается за

пределами прогнозируемой частоты возникновения. В отношении общей кардиотоксичности, связанной с лечением, AUC составляет 0,643, при чувствительности 26,1% и специфичности 97,9%. В другом исследовании [9, 31] также было показано преимущественное прогнозирование среднего риска кардиоваскулярной токсичности у пациентов (58%), получавших анти-HER2 препараты. С помощью шкалы HFA-ICO более часто удавалось выявить больных с низким риском кардиотоксичности антрациклиновых препаратов (51% и 82,9%), чем с более высоким риском (6% и 2,9%), а AUC шкалы HFA-ICOS для антрациклинов составляет только 0,59 (чувствительность 30%, специфичность 88%). Об ограничении возможностей стратификации риска с помощью шкалы HFA-ICOS сообщает и в работе [78, 79], посвященной оценке кардиотоксичности, ассоциированной с ингибиторами BRAF и MEK.

Шкала клиники Майо оценивает общий риск развития сердечно-сосудистых осложнений на основании анализа таких факторов, как:

- наличие хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца, заболеваний периферических артерий, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа;
- наличия в анамнезе данных о лечении антрациклинами или лучевой терапии на грудную клетку;
- женского пола, возраста старше 65 лет;
- степени кардиотоксичности планируемого лечения [30, 80].

С учетом балльной оценке каждого из перечисленных факторов риска и планируемых к применению препаратов, с помощью данной шкалы можно разделить больных на группы с очень высоким (более 6 баллов), высоким (5-6 баллов), промежуточным (3-4 балла) и низким (1-2 балла) риском кардиотоксических осложнений и, при необходимости (в группах очень высокого и высокого риска), назначить кардиопротекторную терапию до начала противоопухолевого лечения. По данным [9] AUC для шкалы Майо по оценке риска антрациклиновой кардиотоксичности составляет 0,695 (чувствительность 65%, специфичность 74%), что делает ее использование у этих пациентов

предпочтительным и позволяет применять в качестве инструмента скрининга для раннего выявления кардиотоксичности.

Для оценки токсичности фторпиримидинов, ингибиторов тирозинкиназы Брутона, ингибиторов контрольных иммунных точек, ингибиторов EGFR, лучевой терапии, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, CAR-T терапии наряду с оценкой основных факторов риска сердечно-сосудистой патологии рекомендуется использование невалидизированных для онкологических пациентов калькуляторов, таких как шкалы SMART, ADVANCE, SCORE2, SCORE2-OP, ASCVD [54, 77].

Например, шкала SCORE2 разрабатывалась для определения 10-летнего риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, с целью их первичной профилактики у людей без установленных сердечно-сосудистых заболеваний [77, 81]. В модель вошли следующие переменные: возраст, пол, статус курения, систолическое артериальное давление, уровень общего холестерина и липопротеинов высокой плотности, страна проживания. Согласно рекомендациям ESC по кардиоонкологии (2022), оценка риска по SCORE2 рекомендуется для выявления пациентов, которым требуется более тщательное кардиологическое наблюдение во время и после лечения, при этом высокий исходный сердечно-сосудистый риск ассоциируется с более высокой вероятностью развития сердечно-сосудистых осложнений [10]. Несмотря на то, что SCORE2 изначально не была валидирована для онкологических пациентов и, по данным некоторых авторов, недооценивает риск кардиотоксичности при проведении лекарственной терапии [82], рекомендации ESC по кардиоонкологии (2022) предлагают использовать её для стратификации риска [54], а последующие исследования показали приемлемую прогностическую способность после калибровки [83]. В работе [83] показатель AUC составил 0,693, а после исключения пациентов, не переживших первые 2 года, – 0,730, что делает модель рабочим инструментом для стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний до и после лечения опухолевых процессов.

Разработка и валидация простых, надежных и удобных в клинической практике мультипараметрических моделей, объединяющих клинические, инструментальные и лабораторные предикторы, для прогнозирования риска развития кардиотоксичности у пациентов, получающих противоопухолевую терапию, с последующей персонализированной стратификацией профилактики и лечения остается одним из актуальных направлений в работах Российских и зарубежных исследователей. Например, в исследовании [55] на основании выделения четырех наиболее чувствительных независимых предикторов развития кардиотоксичности (возраста >60 лет, показателя ГПД $< -18\%$; повышения тропонина >99 -го перцентиля и уровня NT-proBNP >300 пг/мл) разработана прогностическая модель, имеющая AUC на тренировочной выборке 0,82 и AUC на выборке при кросс валидации – 0,85, что позволяет выявлять пациентов высокого риска еще до снижения показателя ФВЛЖ, определяемого с помощью трансторакальной ЭхоКГ [55].

К числу новых инструментов относится шкала CHECK HEART-BC, разработанная Y. Terui больных РМЖ, проходящих химиотерапию. Она включает 6 переменных: частоту сердечных сокращений, ГПД, конечно-систолический и конечно-диастолический диаметры левого желудочка, фракционное изменение площади правого желудочка, а также лечение антрациклинами и трастузумабом [79]. AUC шкалы через 12 месяцев на основе данных до начала лечения составила 0,82 [69], при этом у 68% пациентов, отнесенных к группе низкого риска, частота кардиотоксичности была всего 2,9%, а у 14% больных в группе высокого риска – 25,6%, что обеспечивало действенные клинические пороговые различия в стратифицированных группах.

Таким образом, использование многофакторных моделей прогнозирования позволяет выделять пациентов, у которых риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при проведении противоопухолевой терапии может оказаться наиболее высоким и своевременно проводить у них профилактику кардиотоксичности. Однако выбор для клинической практики шкал, валидированных для онкологических пациентов и обладающих высокой

диагностической точностью, чувствительностью и специфичностью остается не до конца решенной задачей.

1.4 Отдаленные последствия кардиотоксичности противоопухолевой терапии

Сердечно-сосудистая токсичность, характеризующаяся неоднородной клинической картиной, постепенным началом и потенциальной необратимостью, является одной из ведущих причин смерти онкологических больных от заболеваний, не связанных с опухолевым процессом [4, 30]. Она влияет не только на физическое здоровье, но и на продолжительность жизни. Почти половина (48%) пациентов во время лечения будут страдать от ранних сердечно-сосудистых осложнений, а 30% – от долгосрочных последствий лечения [84]. У больных, перенесших противоопухолевое лечение, риск смерти вследствие кардиоваскулярных осложнений повышается в 2-5 раз по сравнению с общей популяцией населения того же возраста [85]. Показано, что даже субпороговые дозы антрациклинов могут вызывать субклиническое поражение сердца, которое проявляется спустя годы [86]. Препараты этого класса способны предрасполагать к пожизненному риску развития цереброваскулярной тромбоэмболии, причем большинство таких случаев возникают в течение 1 года после завершения лечения. Поздняя кардиотоксичность, через год и более после окончания терапии, наблюдается у 1,5–5% пациентов и в редких случаях – спустя десятилетия [54].

Долгосрочный риск кардиотоксичности, связанный с использованием трастузумаба отмечен только при использовании схем, содержащих антрациклины [85]. Отдаленные последствия для сердечно-сосудистой системы описаны при использовании терапии на основе платины. По данным [87] у больных раком яичка в течение года после завершения противоопухолевой платиносодержащей химиотерапии повышался риск инсульта, инфаркта миокарда и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Отсроченные иммуноопосредованные кардиоваскулярные события могут возникать у пациентов

после завершения лечения ИИК, хотя остаются недостаточно изученными. Так в исследовании [88] почти половина случаев СН была диагностирована после завершения терапии ИИК.

Проведение лучевого лечения увеличивает риск развития радиационно-индуцированных заболеваний сердца, которые могут проявляться в виде ишемической болезни, клапанной или вегетативной дисфункции, заболеваний перикарда, аритмии и/или кардиомиопатии [54]. В исследовании [89] показана линейная зависимость между дозой облучения, развитием сердечно-сосудистой дисфункции и выживаемостью больных. Установлено, что на каждый Грей увеличения средней дозы облучения сердца относительное повышение риска сердечно-сосудистых событий составляет 4–17% [90].

Относительные риски последующего развития сердечно-сосудистых заболеваний выше в более молодых группах пациентов, абсолютные риски – в более старших группах. Тип сердечно-сосудистых заболеваний, которые развиваются у пациентов после лечения опухолей, варьируется в зависимости от применяемых методов терапии. Наибольшему риску кардиомиопатии подвергаются пациенты, получившие антрациклины в дозе ≥ 250 мг/м², или лучевую терапию на грудную клетку ≥ 30 Гр, или комбинацию ≥ 100 мг/м² антрациклинов и ≥ 15 Гр лучевой терапии на грудную клетку [91, 92, 93]. Пациенты, лечившиеся антрациклинами и страдающие артериальной гипертензией, сталкиваются с исключительно высоким риском развития СН в последующем [94].

Кроме того, сердечно-сосудистые осложнения значительно ухудшают качество жизни больных. По данным [95] при снижении ФВЛЖ на пять процентов риск ограничения повседневной активности возрастает на 40%. На психологическом уровне у пациентов часто наблюдаются депрессии и повышенная тревожность.

Международные рекомендации предусматривают необходимость пожизненного наблюдения за выжившими пациентами [54, 85]. У асимптомных больных с высоким/ очень высоким сердечно-сосудистым риском оно включает

оценку уровня биомаркеров и параметров ЭхоКГ через 3 и 12 месяцев после окончания лечения, затем визуализацию сердца через 3 года и далее каждые 5 лет [7, 96]. Контроль функции сердца в течение первого года после окончания терапии особенно важен для пациентов, получавших лечение антрациклинами и анти-HER2-терапию. Больным, у которых в процессе или после окончания лечения была диагностирована дисфункция сердца, может потребоваться более частое обследование и наблюдение у кардиолога [31, 96].

Изучение эффективности комплексных стратегий снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний у выживших пациентов открывает возможности для внедрения в клиническую практику методов профилактики и лечения кардиотоксических осложнений не только на этапах проведения противоопухолевой терапии, но и в отдаленном периоде.

1.5 Возможности профилактики и лечения кардиотоксичности

Для профилактики и лечения кардиотоксических осложнений противоопухолевой терапии применяются различные стратегии, включая общие рекомендации, содержащиеся в протоколах профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, коррективку введения химиотерапии, фармакологические вмешательства.

Большое значение для снижения риска кардиотоксичности имеет выявление и лечение сопутствующих заболеваний – гипертонии, ожирения, дислипидемии и сахарного диабета [97, 98]. Необходим мониторинг артериального давления, уровня глюкозы и липидов, а также изменение образа жизни [99]. Достижение уровня артериального давления, постоянно ниже 130/80 мм рт. ст., необходимо для снижения вероятности ишемических событий и ограничения, вызванного терапией старения сосудов [54]. Важнейшим направлением в профилактике сердечной недостаточности у пациентов, проходящих химиотерапию, является прогностическая фармакогенетика, основанная на использовании геномных панелей для выявления больных с высокой предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям [100]. Определение генотипа высокого риска позволяет

в более ранние сроки применить прецизионную кардиопротективную терапию или выбрать менее кардиотоксичный режим лечения, предотвращая субклинические повреждения миокарда. Стратификация больных на группы высокого, умеренного и низкого риска кардиотоксичности до начала терапии с помощью шкал оценки риска (HFA-ICOS, шкала клиники Мейо и других), наряду со стадией заболевания и гистологическим строением опухоли, имеет значение для персонализированного подхода к выбору стратегии ведения пациента [4].

Общим подходом при назначении противоопухолевых лекарственных препаратов является использование наименее кардиотоксичного из доступных вариантов лечения с равной противоопухолевой эффективностью [101], учет предельно допустимых кумулятивных доз цитостатиков, проведение непрерывных длительных инфузий вместо коротких введений, применение липосомальных форм [102].

Профилактические и лечебные стратегии включают применение кардиопротекторов. Примером такого препарата является дексразоксан, действующий в качестве высокоэффективного внутриклеточного хелатора ионов металлов и снижающий образование свободных радикалов, что ограничивает токсическое влияние на кардиомиоциты антрациклиновых антибиотиков [103]. Использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов оказывает защитное действие на функцию желудочков, особенно у лиц с повышенными биомаркерами или ранними признаками желудочковой дисфункции [3]. В качестве первичной медикаментозной профилактики кардиотоксичности у пациентов высокого риска без признаков систолической дисфункции левого желудочка могут применяться ингибиторы РААС (ИАПФ или БРА) либо бета-блокаторы [104]. Выбор конкретного препарата и тактика ведения определяются индивидуально, с учётом исходного уровня артериального давления, частоты сердечных сокращений и сопутствующей патологии.

При развившейся систолической дисфункции левого желудочка (снижение ФВЛЖ $< 50\%$ или $> 10\%$ от исходного уровня) терапия назначается в соответствии с общими рекомендациями по лечению сердечной недостаточности со сниженной

фракцией выброса и предполагает комбинированное применение ИАПФ/БРА, бета-блокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов [105]. Длительность лечения определяется динамикой клинического состояния и результатами инструментального обследования [54].

В качестве новой технологии, защищающей миокард от повреждений, вызванных химиотерапией, изучаются ингибиторы SGLT2 (такие, как дапаглифлозин и эмпаглифлозин). Показано, что их применение способствует уменьшению числа госпитализаций по поводу СН и смертности при снижении ФВЛЖ, хотя доказательства эффективности этих препаратов остаются ограниченными [106]. Предполагаемые механизмы действия ингибиторов SGLT2 включают улучшение энергетического обмена миокарда, снижение окислительного стресса и противовоспалительные эффекты [107].

При вторичной гипертензии, вызванной антиангиогенной терапией, препаратами первой линии являются ИАПФ и БРА, которые сохраняют функцию эндотелия и не снижают противоопухолевую активность препаратов [108]. При недостаточной эффективности монотерапии используется комбинация с длительно действующими блокаторами кальциевых каналов. В случаях развития аритмий, после оценки тяжести состояния и гемодинамики, проводится активный поиск и устранение провоцирующих факторов (контроль уровня инотропных препаратов, инфекций, электролитного дисбаланса и других). Для пациентов с высоким риском развития венозной тромбоэмболии, например, при лечении антиангиогенными препаратами, может быть рассмотрена профилактическая антикоагулянтная терапия [109].

Оптимальная продолжительность терапевтической медикаментозной терапии у больных СН и улучшением фракции выброса левого желудочка остается неясной. Предполагается, что медикаментозная терапия в таких случаях должна проводиться неограниченно длительно. В исследовании TRED-HF показано, что поэтапная отмена лечения у пациентов с восстановленной ФВЛЖ после дилатационной кардиомиопатии сопровождалась развитием в течение 6 месяцев рецидивирующей дисфункции левого желудочка в 44% наблюдений [110].

В исследовании SAFE-HEaRt у больных с ранее существовавшей легкой дисфункцией левого желудочка сопутствующее применение бета-блокаторов и ингибиторов АПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина II позволило завершить анти-HER2 терапию [111], причем использование кардиотропных препаратов продолжалось длительно. В рекомендациях ESC по кардиоонкологии предусматривается персонализированный подход, при котором отмена терапевтической медикаментозной терапии может быть рассмотрена у пациентов с анамнезом легкой кардиотоксичности и нормализацией ФВЛЖ [54].

В качестве возможной методики снижения кардиотоксичности и системных побочных эффектов рассматривается хронотерапия, которая согласовывает время введения противоопухолевых препаратов с циркадным ритмом пациента [112]. Дополнительной важной мерой является предотвращение лекарственных взаимодействий, способных значительно повысить риск кардиотоксичности [3].

Предусмотрены определенные методические подходы и для снижения токсичности лучевой терапии [43]. Лечение клинических проявлений кардиотоксичности осуществляется междисциплинарной командой и направлено на предотвращение токсичности, поддержание эффективности противоопухолевой терапии и сохранение долгосрочного здоровья сердечно-сосудистой системы [4, 31].

Таким образом, современная кардиоонкология располагает различными возможностями диагностики, профилактики и лечения, направленными на сохранение функции сердечно-сосудистой системы во время проведения противоопухолевой терапии, тем самым повышая выживаемость и качество жизни онкологических пациентов. Однако прогнозирование риска кардиотоксичности в реальной клинической практике остается недостаточно разработанным. Решению именно этого вопроса посвящена данная диссертационная работа.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Работа выполнена на кафедре онкологии, реконструктивной хирургии и радиотерапии (зав. кафедрой—д.м.н., профессор, Академик РАН Решетов И.В.) института Кластерной онкологии имени профессора Л. Л. Левшина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) в клинической больнице №1.

Настоящая работа представляет собой одноцентровое ретроспективное клиническое исследование. Дизайн исследования одобрен Этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) (протокол № 24-23 от 07.12.2023 года).

В анализ включено 310 пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций с гистологически подтвержденным диагнозом заболевания. Все пациенты на первом этапе лечения получали курсы полихимиотерапии. Период включения больных в исследование – с января 2021 года по декабрь 2025 года. На основании полученных данных нами проанализирована частота развития сердечно-сосудистых осложнений (фибрилляции предсердий, инсульта, стенокардии, дисфункции левого желудочка, инфаркта миокарда, тромбоза полостей сердца) и случаев смерти от них на фоне проведения противоопухолевого лечения и в течение первого года наблюдения, а также выявлены независимые факторы риска появления кардиотоксичности. Кроме того, проведена оценка пятилетней выживаемости пациентов.

Разработана универсальная трехуровневая шкала оценки риска возникновения кардиотоксичности, проведена валидация прогностической модели и на ее основе представлены критерии индивидуализации лечебного подхода к ведению пациентов с различным риском возникновения сердечно-сосудистой патологии. Этапы проведенного исследования представлены на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Этапы исследования [113]

2.2 Критерии отбора больных для включения в исследование

Все пациенты, включенные в исследование, не получали ранее какое-либо противоопухолевое лечение. До начала цитостатической терапии больные прошли

полное клиническое обследование согласно клиническим рекомендациям Ассоциации онкологов России (2024 год). План лечения каждого пациента был обсужден на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме.

Критерии включения в исследование:

1. лица мужского и женского пола в возрасте старше 18 лет;
2. гистологически подтвержден диагноз злокачественного новообразования;
3. показания к проведению первого цикла ПХТ с четко определенной схемой лечения и дозами цитостатиков;
4. наличие полных клинических данных и данных наблюдения в период химиотерапии, включая результаты эхокардиографии и ЭКГ;
5. стабильное течение сопутствующей патологии до начала химиотерапии, без обострений имеющихся заболеваний;
6. отсутствие признаков прогрессирования опухолевого процесса на момент включения в исследование.

К критериям не включения пациентов были отнесены:

1. тяжелые нарушения функции печени с повышением уровня АЛТ/АСТ в 3 раза и более по отношению к верхней границы нормы;
2. наличие активной инфекции, обострение аутоиммунного заболевания, наличие значимых аллергических реакций в анамнезе (лекарственная аллергия поливалентная групповая, поливалентная перекрестная, поливалентная комбинированная, анафилактические реакции);
3. наличие психических заболеваний, тяжелых когнитивных нарушений, препятствующих соблюдению клинических рекомендаций и участию в последующем наблюдении;
4. отсутствие или неполнота ключевых клинических данных, делающие невозможным проведение последующего статистического анализа;
5. диагноз гематологического злокачественного новообразования (не солидная опухоль);
6. неконтролируемая артериальная гипертензия;

7. нестабильная стенокардия, инфаркта миокарда или инсульта в период последних 3 месяцев;

8. неконтролируемые клинически значимые нарушения ритма сердца (фибрилляция предсердий с высокой частотой сокращений желудочков, желудочковые нарушения ритма высокого риска, AV-блокады высоких степеней без ЭКС);

9. декомпенсированная сердечная недостаточность, ХСН 3-4 ФК по NYHA;

10. острые тромбозы глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) без адекватной антикоагулянтной защиты.

2.3 Характеристика пациентов, включенных в исследование

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $63,4 \pm 9,8$ года (52-65 лет). Основные характеристики пациентов представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика пациентов

Показатель	Количество больных (n=310), %
Пол:	
мужчины	142 (45,8%)
женщины	168 (54,2%)
Функциональный статус (шкала ECOG):	
0 баллов	195 (62,9%)
1 балл	100 (32,3%)
2 балла	14 (4,5%)
3 балла	1 (0,3%)
Статус курения на момент исследования:	
курит	60 (19,3%)
не курит	250 (80,6%)
Стадия опухоли по TNM:	
I стадия	43 (13,9%)
II стадия	72 (23,2%)
III стадия	116 (37,4%)
IV стадия	79 (25,5%)

Продолжение Таблицы 1

Локализация новообразования:	
Рак молочной железы	47 (15,2%)
Рак желудка	40 (12,9%)
Рак ободочной кишки	34 (10,97%)
Рак поджелудочной железы	30 (9,68%)
Рак прямой кишки	16 (5,16%)
Рак яичников	14 (4,52%)
Рак мочевого пузыря	14 (4,52%)
Рак ректосигмоидного отдела	11 (3,55%)
Рак легкого	8 (2,58%)
Рак пищевода	8 (2,58%)
Рак гортани	7 (2,26%)
Рак языка	7 (2,26%)
Рак шейки матки	6 (1,94%)
Рак ротоглотки	6 (1,94%)
Рак миндалин	5 (1,61%)
Множественные локализации	5 (1,61%)
Рак тела матки	5 (1,61%)
Рак вилочковой железы	5 (1,61%)
Метастазы в лимфоузлы без первичного очага	4 (1,29%)
Рак забрюшинного пространства и брюшины	3 (0,97%)
Рак полового члена	3 (0,97%)
Рак основания языка	3 (0,97%)
Рак дёсен	3 (0,97%)
Рак дна полости рта	3 (0,97%)
Рак других и неуточнённых отделов рта	3 (0,97%)
Рак грушевидного синуса	
Рак полости носа и среднего уха	3 (0,97%)
Рак почки	3 (0,97%)
Рак печени	3 (0,97%)
Рак желчевыводящих путей	3 (0,97%)
Мезотелиома	2 (0,65%)
Саркомы мягких тканей	2 (0,65%)
Опухоли средостения	2 (0,65%)
	2 (0,65%)
Сопутствующая патология:	
сердечно-сосудистая, включая АГ	154 (49,7%)
бронхо-легочная	17 (5,48%)
желудочно-кишечная	80 (25,8%)
сахарный диабет	81 (26,1%)
сочетанная патология	46 (14,84%)

Продолжение Таблицы 1

Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ² :	
< 18,5	24 (7,7%)
18,5–24,9	123 (39,7%)
25,0–29,9	118 (38,1%)
≥ 30,0	54 (17,4%)
Высокий/очень высокий риск ССЗ по шкале SCORE 2/SCORE 2-OP	230 (74,2%)

Среди больных преобладали женщины, большинство пациентов имели статус ECOG 0-1 балл (295/310 – 95,2%). Курение в анамнезе присутствовало в 19,4% случаев. Наиболее часто опухоль локализовалась в органах желудочно-кишечного тракта (145/310 – 46,8%), женских половых органах и молочной железе (72/310 – 23,2%), органах полости рта (43/310 – 13,87%). Реже встречались иные локализации новообразований. Большинство пациентов имели III–IV стадию заболевания (195/310–62,9%).

Наиболее частой сопутствующей патологией были сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) (154/310 – 49,7%), среди которых преобладала артериальная гипертензия (140/154 – 90,9%). Распространенность ССЗ представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Структура сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний

Сердечно-сосудистые заболевания	Количество больных (n=310), %
Артериальная гипертензия	
1 степень	8 (2,3%)
2 степень	100 (32,3%)
3 степень	32 (10,3%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	27 (8,7%)
Стенокардия напряжения	14 (4,5%)
Хроническая сердечная недостаточность	23 (7,4%)
Фибрилляция предсердий	18 (5,8 %)
Тромбоз вен нижних конечностей	4 (1,3%)
Инсульт	4 (1,3%)

У части больных (46/310–14,8%) имело место сочетание сердечно-сосудистых и других заболеваний, преимущественно, желудочно-кишечного тракта. Избыточная масса тела или ожирение ($\text{ИМТ} \geq 25 \text{ кг/м}^2$) отмечены у (172/310 – 55,5%) пациентов. Примерно у каждого четвертого пациента был диагностирован сахарный диабет, в основном, инсулинонезависимый (92,5% – 75/81).

Большинство пациентов (74,2%) имели высокий или очень высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний при оценке в соответствии с текущими рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике (учитывались шкала SCORE 2/SCORE 2-OP, наличие установленного атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, сахарного диабета, ХБП, семейной гиперхолестеринемии) [114].

2.4 Характеристика противоопухолевого лечения

ПХТ проведена 263 больным (263/310 – 84,8%). Используемые схемы химиотерапии (14 различных схем) представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Режимы полихимиотерапии

Схема лечения	Количество больных n=263, %
XELOX	38 (14,4%)
PC	40 (15,2%)
TPF	36 (13,7%)
AC/AC+T	44 (16,7%)
FOLFOX	21 (7,9%)
FOLFIRI	14 (5,3%)
FLOT	12 (4,6%)
GemCarb	18 (6,8%)
EP	11 (4,2%)

Продолжение Таблицы 3

AI	7 (2,7%)
FOLFIRINOX	6 (2,3%)
GemOX	6 (2,3%)
DeGramont	6 (2,3%)
GemCis	4 (1,6%)
Примечание: XELOX – капецитабин+ окс алиплатин, PC – п аклитаксел + кар боплатин, TPF – доцетаксел + цисплатин+ ф торурацил, AC – доксорубицин + ц иклофосфамид, AC+T – доксорубицин + циклофосфамид + паклитаксел, FOLFOX – лейковорин + фторурацил + окс алиплатин, FOLFIRI –лейковорин+ ф торурацил+ ир инотекан, FLOT – ф торурацил, лейковорин+оксалиплатин+доцетаксел, EP – этопозид + цисплатин, AI – доксорубицин+ифосфамид, FOLFIRINOX – лейковорин+фторурацил+ иринотекан+ оксалиплатин, GemOX – гемцитабин+оксалиплатин, DeGramont – лейковорин+фторурацил, GemCis – гемцитабин+цисплатин.	

Чаще всего применяли комбинации, содержащие антиметаболиты (155/263–58,9%) и препараты платины (174/263 – 66,2%). Антрациклины использовали у 51 больного (51/263 –19,4%). Во всех случаях расчет доз осуществлялся на основе рекомендаций, представленных в руководствах по химиотерапии злокачественных новообразований [115]. В случаях превышения площади тела пациента 2,0 м², расчет доз цитостатиков выполнялся на 2,0 м² для безопасности больных. Доксорубицин в схеме AC назначался в дозе 60 мг/м² на курс введения, средняя доза препарата за 4 курса лечения составила 384 – 480 мг. Выбор схемы лечения проводили в соответствие с чувствительностью новообразования к тем или иным цитостатикам. Кроме того, в лечении пациентов использовались препараты таргетной терапии и ингибиторы иммунных контрольных точек (Таблица 4).

Таблица 4 – Таргетные и иммуноонкологические препараты

Таргетные препараты (n=93)	
Трастузумаб	20 (21,5%)
Бевацизумаб	65 (69,9%)
Ленватиниб	8 (8,6%)

Продолжение Таблицы 4

Иммуноонкологические препараты (n=20)	
Пембролизумаб	12 (60,0%)
Ниволумаб	4 (20,0%)
Атезолизумаб	4 (20,0%)

2.5 Методы исследования

Для диагностики, динамической оценки эффективности и токсичности лечения использовались следующие методы:

1. Сбор и обобщение исходных клинико-anamnestических сведений, полученных из электронной медицинской карты каждого больного, а также ретроспективную оценку их кардиоваскулярного статуса до начала проведения химиотерапевтического лечения. Анализ исходных показателей включал следующие основные аспекты: оценку жалоб больного, анамнез сопутствующих заболеваний, показатели физикального обследования, демографические характеристики.

2. Фиксацию и анализ данных лабораторных исследований, представленных в электронной карте пациентов до начала противоопухолевой терапии и на протяжении проводимого лечения.

3. Анализ результатов, полученных методами инструментального исследования, позволяющими установить распространенность опухолевого процесса и оценить наличие/отсутствие сердечно-сосудистых и иных сопутствующих заболеваний. Для оценки распространенности опухолевого заболевания, в соответствие с рекомендациями АОР, у всех больных использовались методы лучевой (КТ/МРТ/УЗИ/ПЭТ/КТ) и эндоскопической диагностики. Кроме того, фиксировали гистологический тип опухоли, выявленный по данным гистологического/иммуногистохимического исследования.

Для оценки наличия/отсутствия сердечно-сосудистой патологии учитывали данные электрокардиографии (ЭКГ) в 12 отведениях. Фиксировались отклонения, выявляемые в процессе расшифровки ЭКГ.

Оценивали показатели эхокардиографии, в том числе фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) – как в исходном состоянии, так и изменения на фоне терапии, на основании которых оценивали степень дисфункции ЛЖ, обусловленной противоопухолевой терапией. При отсутствии клинических проявлений ее считали легкой, если ФВЛЖ оставалась $> 50\%$, умеренной - при снижении ФВЛЖ на 10% и более до уровня $40\text{--}49\%$ при отсутствии клинических проявлений и тяжелой - при вновь возникшем снижении ФВЛЖ менее 40% [92, 93].

Результаты вышеперечисленных методов клинического и диагностических исследований анализировались при проведении последующих курсов лечения, что позволило оценить риск кардиотоксичности проведенной терапии и выявить комплекс мероприятий, направленных на снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений,

4. Из электронной медицинской карты больного извлекали сведения, касающиеся характера проведенного лечения, режимов химиотерапии, доз используемых противоопухолевых препаратов, случаи развития осложнений противоопухолевого лечения, в том числе, повлекшие изменения доз и режимов лекарственных агентов, проведение неотложной помощи или помещения больного в отделение интенсивной терапии, применения кардиопротекторов. Учитывали данные о выявлении на фоне химиотерапии впервые возникших сердечно-сосудистых заболеваний и методах их коррекции. Кроме того, проводился анализ завершенности курсов лекарственного лечения, а также причин преждевременного прекращения химиотерапии (при наличии).

Для отслеживания одногодичной и пятилетней выживаемости больных, завершенности терапии и частоты развития сердечно-сосудистых осложнений в течение первого года наблюдений были использованы электронные амбулаторные карты пациентов, а также сведения из канцер-регистра.

2.6 Статистическая обработка результатов исследования

Первичный сбор, систематизация и предварительная обработка исходных клинических данных осуществлялись с использованием программного продукта Microsoft Excel. Статистический анализ результатов исследования выполнялся с помощью программ IBM SPSS Statistics 26.0 и Python 3.9 с использованием библиотек Pandas, NumPy, Scikit-learn и Matplotlib. Уровень статистической значимости был установлен на уровне $p < 0,05$, все статистические тесты проводились как двусторонние.

Для количественных данных с помощью критерия Шапиро–Уилка определялась нормальность распределения. Данные, соответствующие нормальному распределению, были представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение ($\bar{x} \pm s$); данные, не соответствующие нормальному распределению, представлены в виде медианы (межквартильного размаха) [М (Q₁, Q₃)]. Категориальные данные представлены в виде частоты (процента) [n (%)]. При нормальном распределении и равенстве дисперсий для сравнения двух групп использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок, для сравнения трех и более групп – однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). При неравенстве дисперсий или отсутствии нормального распределения для сравнения выборок применялся критерий Манна–Уитни (для двух групп) или критерий Краскела–Уоллиса (для нескольких групп). Для выявления статистически значимых различий при множественных сравнениях проводилась коррекция с использованием метода Бонферрони. Для сравнения групп, представленных категориальными данными, использовался критерий χ^2 Пирсона. При малых размерах выборки, когда ожидаемая частота в любой из ячеек таблицы сопряженности составляла менее 5, применялся точный критерий Фишера.

Для отбора ключевых факторов риска химиотерапевтической кардиотоксичности и определения весов каждого фактора использовался регрессионный анализ LASSO (LASSO-регрессия). Оптимальное значение параметра регуляризации λ определялось методом 10-кратной перекрестной

проверки (10-fold cross-validation) на основе минимизации ошибки перекрестной проверки. Отбор переменных осуществлялся в соответствии с принципом минимальной ошибки перекрестной проверки, после чего были определены коэффициенты регрессии для каждого фактора. На основе полученных результатов была разработана локальная система оценки кардиоваскулярного риска. Дискриминационная способность полученной модели оценивалась с помощью ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic) с расчетом площади под ROC-кривой (AUC) и 95% доверительного интервала. Калибровка модели оценивалась с помощью критерия согласия Хосмера–Лемешоу (Hosmer–Lemeshow) и калибровочной кривой, клиническая польза модели – с помощью анализа принятия решений (DCA – Decision Curve Analysis). Комплексная валидация позволила всесторонне оценить прогностическую эффективность и клиническую применимость разработанной системы оценки риска кардиотоксичности.

Для выявления независимых факторов, связанных с впервые возникшими в период химиотерапии сердечно-сосудистыми заболеваниями, использовался многофакторный логистический регрессионный анализ. В модель в качестве основных переменных были включены стратификация кардиоваскулярного риска (низкий, средний, высокий), тип вмешательства (стандартное/индивидуализированное), степень кардиотоксичности режима химиотерапии (низкая, средняя, высокая). Дополнительно, на основе результатов однофакторного анализа ($p < 0,10$), в модель включались потенциальные вмешивающиеся факторы. Отбор переменных осуществлялся методом пошагового включения (прямой пошаговый отбор). Результаты представлены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала, что позволяет оценить направленность и силу влияния каждого фактора на развитие впервые возникших заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, достаточное количество включенных в исследование пациентов (310 человек), применение современных клинико-диагностических методов и программ статистического анализа позволило достаточно полно

охарактеризовать результаты проведенного исследования, прогнозировать риск развития и изучить структуру сердечно-сосудистой патологии в процессе проведения лекарственной терапии, обозначить необходимые мероприятия по снижению кардиотоксичности противоопухолевых препаратов и подвести логическое обоснование положениям, выдвигаемым на защиту.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Диагностика кардиотоксичности противоопухолевой терапии

3.1.1 Клиническая оценка жалоб больных и результатов физикального обследования

На фоне проведения лекарственной терапии изменился характер жалоб, предъявляемых пациентами. Отмечено снижение числа жалоб, связанных с наличием опухолевого процесса (например, лихорадки и болевого синдрома), но по мере получения больными курсов терапии нарастали явления усталости, обусловленной приемом препаратов, и прослеживались рост числа кардиологических жалоб – сердцебиения ($p < 0,0001$) или тенденции к их увеличению (боль в левой половине грудной клетки, чувства сдавления в грудной клетке, отеков нижних конечностей, ночного кашля, головокружения) (Таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика жалоб пациентов, получающих лекарственную терапию

Жалобы	До лечения, n=310	После лечения, n=310	p
	Количество больных, %	Количество больных, %	
Одышка	25 (8,1%)	49 (15,8%)	0,011
Слабость	60 (19,4%)	130 (41,9%)	<0,0001*
Боли в левой половине грудной клетки	12 (3,9%)	22 (7,1%)	0,075
Сердцебиение	20 (6,5%)	48 (15,5%)	<0,0001*
Чувство сдавления в грудной клетке	15 (4,8%)	32 (10,3%)	0,009

Продолжение Таблицы 5

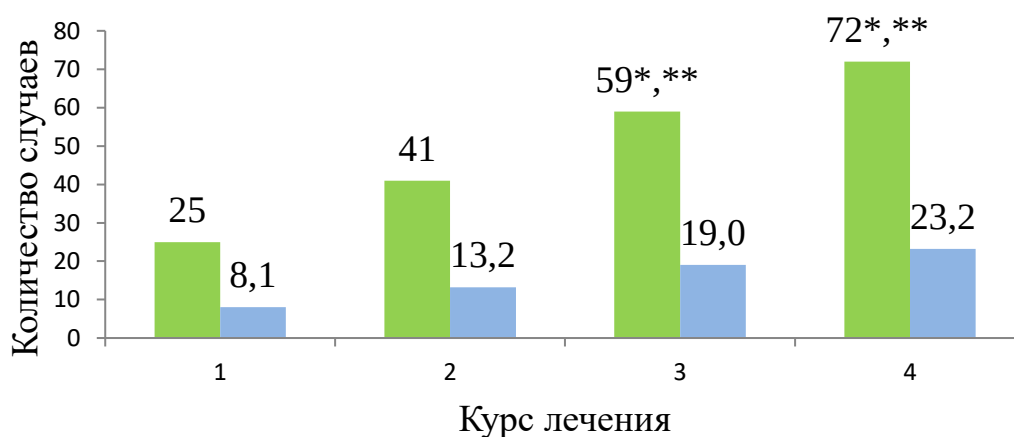
Отеки нижних конечностей	10 (3,2%)	18 (5,8%)	0,119
Ночной кашель	18 (5,8%)	22 (7,1%)	0,513
Головокружение	16 (5,2%)	25 (8,1%)	0,144
Лихорадка	28 (9,0%)	10 (3,2%)	0,002
Боль, обусловленная наличием опухоли	85 (27,4%)	35 (11,3%)	<0,0001*
Тошнота, снижение аппетита	35 (11,3%)	110 (35,5%)	<0,0001*
Примечание: * – различия статистически значимы после поправки Бонферрони ($p < 0,0045$).			

При анализе характера жалоб пациентов и попарном сравнении частоты их появления до и после лечения с поправкой Бонферрони ($\alpha_{\text{корр}} = 0,0045$ для 11 попарных сравнений) выявлено статистически значимое увеличение числа жалоб на слабость (в 2,2 раза, $p < 0,0001$; $p_{\text{корр}} < 0,0001$) и сердцебиение (в 2,4 раза, $p < 0,0001$; $p_{\text{корр}} < 0,0001$), при этом слабость могла быть обусловлена не только кардиотоксичностью терапии, но и наличием опухолевого процесса, а также психологическим стрессом. Повышение частоты встречаемости тошноты и снижения аппетита (в 3,1 раза, $p < 0,0001$; $p_{\text{корр}} < 0,0001$) связано непосредственно с интоксикацией на фоне лечения, нарушением обмена веществ, психогенными факторами. Прослеживалась тенденция к увеличению частоты одышки (в 1,9 раза) и чувства сдавления в грудной клетке (в 2,1 раза), но различия оказались незначимы после поправки на множественные сравнения ($p_{\text{корр}} = 0,121$ и $p_{\text{корр}} = 0,099$ соответственно). Значительно реже встречались жалобы на боли, обусловленные опухолевым процессом (в 2,4 раза, $p < 0,0001$; $p_{\text{корр}} < 0,0001$), и лихорадку (в 2,8 раза, $p = 0,002$; $p_{\text{корр}} = 0,022$), что указывало на эффективность проводимого лечения.

Увеличение числа кардиологических жалоб у больных на фоне противоопухолевого лечения, отмечено и в работах других авторов [116], что обусловлено токсическим влиянием терапии на сердечно-сосудистую систему. Кардио-васкулярная токсичность является нередким осложнением,

развивающимся при лечении онкологических заболеваний и оказывающим серьезное влияние на качество жизни и долгосрочный прогноз [115].

Появление кардиоваскулярных симптомов (сердцебиения, чувства сдавления в грудной клетке, болей в левой половине грудной клетки, одышки, головокружения) было зарегистрировано в течение первых часов после введения препаратов в 8% случаев (25/310), что соответствовало данным, представленным в других работах [117]. В значительной степени клиническая картина определялась классом примененного химиопрепарата, отражая особенности характерной для него кардиотоксичности. Так, одышка чаще всего возникала на фоне использования цисплатина и трастузумаба, а боли в грудной клетке – при назначении антиметаболитов и антрациклинов. Количество пациентов, имевших кардиологические жалобы, увеличивалось по мере проведения курсов лекарственной терапии, что было обусловлено кумулятивной токсичностью, свойственной многим лекарственным препаратам (Рисунок 2).



Примечание: ■ абсолютное число, ■ процент; 1 – после 1 курса лечения, 2 – после 3 курса, 3 – после 6 курса, 4 – после 8 курса; * – различия статистически значимы по сравнению с данными после 1 курса лечения ($p < 0,05$); ** – различия статистически значимы по сравнению с данными после 1 курса лечения с поправкой Бонферрони ($p < 0,0125$). Слабость в качестве симптома кардиотоксичности не учитывали в связи с возможностью ее возникновения под влиянием опухолевого процесса.

Рисунок 2 – Изменение частоты встречаемости кардиологической симптоматики (сердцебиения, чувства сдавления в грудной клетке, болей в левой половине грудной клетки, одышки, головокружения) по мере проведения курсов противоопухолевого лечения

При попарном сравнении с поправкой Бонферрони ($\alpha_{\text{корр}}=0,0125$ для 4 попарных сравнений) к третьему курсу отмечалось увеличение числа симптомов в 1,6 раза без достижения уровня статистической значимости ($p = 0,036$; $p_{\text{корр}} = 0,144$). Значимый прирост частоты кардиоваскулярных симптомов отмечен к шестому курсу терапии, когда их количество возрастало в 2,3 раза ($p < 0,0001$; $p_{\text{корр}} < 0,0001$) и сохранялось при продолжении терапии (8 курс – повышение в 2,8 раза, $p < 0,0001$; $p_{\text{корр}} < 0,0001$).

Данные физикального обследования больных подтверждали увеличение кардиотоксичности после проведения противоопухолевого лечения. Отмечено, что функциональный статус остается важнейшим фактором, определяющим приверженность лечению, улучшение показателей выживаемости и снижение смертности [118]. Хотя нами не зарегистрировано статистически значимых различий частоты снижения статуса ECOG, прослеживалась тенденция к уменьшению числа пациентов со статусом ECOG 0-1 после лечения (Таблица 6). По окончании лечения отмечено статистически значимое после поправки на множественные сравнения ($\alpha_{\text{корр}}=0,0125$ для 4 попарных сравнений) увеличение числа случаев тахикардии (в 2,1 раза, $p = 0,009$; $p_{\text{корр}} = 0,036$) и повышение частоты дыхания (в 2,3 раза, $p = 0,008$; $p_{\text{корр}} = 0,032$). Изменения систолического давления (в 1,2 раза) было незначимо. Диастолическое давление до и после лечения также не различалось ($p = 0,151$; $p_{\text{корр}} = 0,604$).

Таблица 6 – Данные физикального обследования пациентов, получавших противоопухолевое лечение

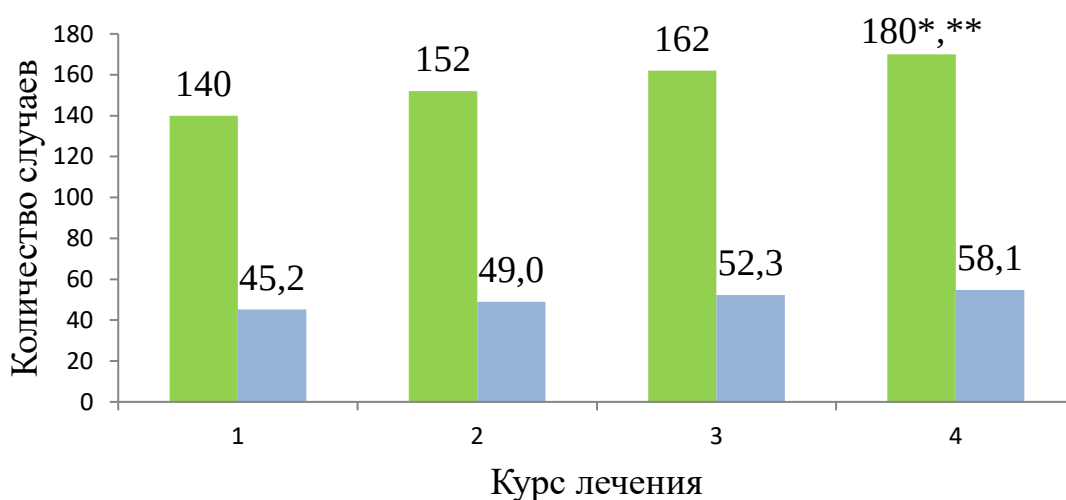
Данные объективного обследования	До лечения, n=310	После лечения, n=310	P
	Количество больных, %	Количество больных, %	
Функциональный статус (ECOG)			
0 баллов	215 (69,4%)	195 (62,9%)	0,09
1 балл	82 (26,5%)	100 (32,3%)	0,113
2 балла	13 (4,1%)	14 (4,5%)	0,844
3 балла	0	1 (0,3%)	0,158

Продолжение Таблицы 6

Физикальный осмотр			
Частота сердечных сокращений (> 90 уд/мин)	15 (4,8%)	32 (10,3%)	0,009*
Систолическое давление (> 140 мм рт. ст.)	140 (45,2%)	115 (37,1%)	0,041
Диастолическое давление (> 90 мм рт. ст.)	78 (25,2%)	63 (20,3%)	0,151
Частота дыхания (> 20 в мин)	12 (3,9%)	28 (9,0%)	0,008*
Примечание: * – различия статистически значимы после поправки Бонферрони ($p < 0,0125$).			

Появление тахикардии и учащение дыхания у большинства пациентов не было обусловлено сердечной недостаточностью или иным значимым осложнением со стороны сердечно-сосудистой или дыхательной системы. С наибольшей вероятностью оно указывало на развитие вегетативной дисфункции на фоне проводимого лечения. Изменение кардиореспираторных, мышечных и вегетативных параметров на фоне лекарственной терапии было зарегистрировано и в других исследованиях. Например, в работе [119] показано, что у больных РМЖ на фоне терапии отмечается снижение вариабельности сердечного ритма, отражающее снижение и симпатической, и парасимпатической активности. Нарушение вегетативной регуляции проявлялось, в том числе, в виде стойкой тахикардии. Geraldes и соавт. (2022) связывают вегетативную дисфункцию с воспалительными и нейротоксическими механизмами противоопухолевой терапии [120], подчеркивая, что она возникает до появления структурных изменений миокарда. Появление тахикардии после первого курса лечения и нарастание числа случаев к 8 курсу отражает кумулятивный токсический эффект цитостатиков – накопление повреждений нервных окончаний и ухудшение модуляции сердечного ритма. Повышение частоты дыхания может быть связано с развитием барорефлекторной дисфункции [119], что приводит к снижению парасимпатической модуляции и, как следствие, к компенсаторной тахикардии, а также к изменению дыхательного паттерна.

Индивидуальный анализ выявил, что по мере проведения курсов лекарственного лечения возрастает число пациентов, имеющих повышение артериального давления. Число таких наблюдений увеличивалось к 8 курсу лечения (в 1,3 раза, $p = 0,0012$; $p_{\text{сборр}} = 0,0048$). Это связано с прямым токсическим действием химиопрепаратов, а также влиянием лекарственных агентов, входящих в состав премедикации, назначаемой перед химиотерапией (Рисунок 3).



Примечание: ■ абсолютное число, ■ процент; 1 – после 1 курса лечения, 2 – после 3 курса, 3 – после 6 курса, 4 – после 8 курса; * – различия статистически значимы по сравнению с данными после 1 курса лечения ($p < 0,05$); ** – различия статистически значимы поправкой Бонферрони ($p < 0,00833$ для 6 попарных сравнений).

Рисунок 3 – Изменение количества случаев повышения артериального давления по мере проведения курсов противоопухолевой терапии

Кажущееся противоречие данных, представленных в Таблице 6 и на Рисунке 3, обусловлено тем, что в Таблице 6 приведены результаты обследования до и после лечения всех 310 пациентов, а на Рисунке 3 – изменения артериального давления внутри периода лечения. К моменту итогового обследования у значительной части больных удалось достичь компенсации артериального давления за счет сопутствующей гипотензивной терапии, уменьшения тревожности, стабилизации общего состояния или коррекции режима дозирования препаратов. Именно поэтому итоговая доля лиц с систолическим давлением > 140

мм рт. ст. оказывается ниже исходной (Таблица 6). Однако внутрикурсовая кумулятивная токсичность отчетливо проявляется на поздних этапах лечения (к 8-му циклу). В этот период возрастает нагрузка химиопрепаратами и премедикационными средствами (глюкокортикоидами, противорвотными средствами, нестероидными противовоспалительными препаратами), что у части пациентов провоцирует отсроченное повышение систолического давления, не перекрывающее общий положительный тренд в группе (Рисунок 3). Это подчеркивает необходимость покурсового мониторинга гемодинамических показателей, поскольку усредненные данные могут нивелировать опасные тренды у чувствительных к токсическому воздействию пациентов.

Повышение уровня артериального давления при длительном проведении терапии было отмечено у больных, получающих ингибиторы ангиогенеза (бевацизумаб), таксаны, антрациклины, антиметаболиты, алкилирующие агенты. Системное применение глюкокортикоидов, входящих в режимы премедикации перед использованием химиотерапии, также усугубляло прямое вазотоксическое действие цитостатиков. Факторами риска, способствующими повышению уровня артериального давления на фоне противоопухолевой терапии, являлись курение и повышение индекса массы тела. Чаще случаи повышения артериального давления в нашем исследовании были зарегистрированы в процессе лечения у больных раком молочной железы, толстого кишечника, почки.

Сведения о повышении артериального давления у пациентов, получающих противоопухолевую терапию, приводятся и другими исследователями [121, 122, 123], что полностью соответствует полученным нами данным. Антрациклины, антиметаболиты, ингибиторы микротрубочек, цисплатин, ингибиторы ангиогенеза (ингибиторы VEGF), антитела, нацеленные на HER2, и другие ингибиторы тирозинкиназы, а также ингибиторы контрольных точек иммунитета оказывают существенное токсическое влияние на сердечно-сосудистую систему, одним из проявлений которого является развитие артериальной гипертензии [124]. Обычно вторичная гипертензия, связанная со специфическими противоопухолевыми агентами, протекает в легкой форме и носит обратимый характер, в редких

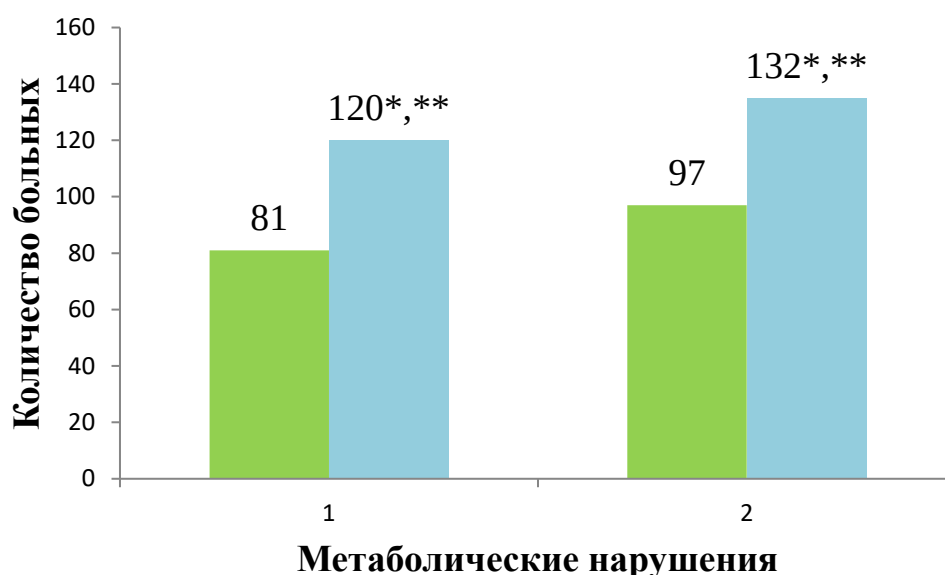
случаях она может быть тяжелой, приводя к прекращению лечения опухоли и отрицательно влияя на прогноз [125]. Возникновение артериальной гипертензии также коррелирует с проведением лучевой терапии. Например, лучевая терапия на органы брюшной полости может приводить к стенозу почечной артерии, а облучение головы и шеи – вызывать лабильную гипертонию, нарушая барорефлекс [126]. Назначаемые в премедикации кортикостероиды, наряду с уменьшением некоторых побочных эффектов цитостатиков, способны вызывать существенное повышение артериального давления в результате стимуляции минералокортикоидных рецепторов и последующей реабсорбции воды и натрия [125]. Эритропоэтин, используемый в ряде случаев для коррекции анемии, проявляет прогипертензивные эффекты путем повышения вязкости крови и потенциального дисбаланса между вазоконстрикторными и вазодилаторными факторами [127]. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов может способствовать повышению артериального давления за счет механизмов задержки воды и соли, а также снижения выработки вазодилатирующих простагландинов.

Таким образом, проведенный анализ показал, что противоопухолевая лекарственная терапия сопровождается значительной трансформацией структуры жалоб пациентов и изменениями их объективного состояния, обусловленными значимым увеличением кардиоваскулярной и вегетативной симптоматики, имеющей кумулятивный характер. Своевременное выявление ранних признаков кардиотоксичности позволит оптимизировать тактику сопроводительной терапии и улучшить долгосрочный прогноз у больных.

3.1.2 Изменения биохимических показателей на фоне противоопухолевой терапии

Анализ лабораторных данных, выявил, что проведение курсов противоопухолевой терапии сопровождается возрастанием числа пациентов,

имеющих нарушение обмена углеводов и липидов (Рисунок 4). Так число случаев повышения уровня глюкозы гипергликемия после окончания курса лечения возрастало в 1,5 раза ($\chi^2 = 39,0$; $p = 0,001$; $p_{\text{сборр}} = 0,002$). Количество случаев гиперхолестеринемии после проведения противоопухолевой терапии увеличивалось в 1,36 раза ($\chi^2 = 38,0$; $p < 0,004$; $p_{\text{сборр}} = 0,008$) по сравнению с исходными данными. Различия оставались статистически значимыми даже после поправки Бонферрони ($\alpha_{\text{сборр}} = 0,025$ для 2 попарных сравнений), что подтверждает высокую достоверность метаболических нарушений, индуцированных химиотерапией.



Примечание: ■ число пациентов с повышенным показателем до начала терапии; ■ число пациентов с повышенным показателем после окончания терапии; 1 – гипергликемия 2 – гиперхолестеринемия; * – различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$); ** – различия статистически значимы по сравнению с данными до начала лечения после поправки Бонферрони ($p < 0,025$).

Рисунок 4 – Количество пациентов, имевших нарушение обмена углеводов и липидов после окончания лекарственной терапии

Полученные нами данные согласуются с работами других исследователей. Согласно работе [128], проведение курсов ПХТ приводит к повышению уровня глюкозы крови даже у лиц, имевших исходно нормальные значения этого показателя. Это обусловлено метаболическим стрессом, ключевую роль в котором

играют глюкокортикостероиды, входящие в схемы премедикации. Они снижают чувствительность периферических тканей (мышц и жировой клетчатки) к инсулину, подавляя транслокацию транспортеров глюкозы GLUT-4 к клеточной мембране, в результате чего снижается утилизация глюкозы тканями. Кроме того, глюкокортикостероиды активируют ферменты глюконеогенеза в печени (например, фосфоенолпируваткарбоксикиназу), усиливая синтез глюкозы из неуглеводных предшественников (лактата, аминокислот, глицерина) и потенцируют эффекты других контринсулярных гормонов (катехоламинов, гормона роста, глюкагона), что дополнительно усугубляет дисбаланс между продукцией глюкозы и ее утилизацией. Цитостатические агенты (таксаны, платиновые производные) может оказывать прямое цитотоксическое воздействие на бета-клетки поджелудочной железы или вызывать окислительный стресс, повреждающий инсулярный аппарат. Гипергликемия часто носит транзиторный характер, но у пациентов с избыточной массой тела, преддиабетом или отягощенным семейным анамнезом повышение уровня глюкозы может быть более длительным, требуя мониторинга гликемии, а в ряде случаев – кратковременного назначения инсулина короткого действия или пероральных сахароснижающих препаратов.

Многочисленные исследования подтверждают усугубление нарушений липидного обмена на фоне противоопухолевого лечения, особенно у больных с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом. В работе [129] отмечено повышение уровня общего холестерина и триглицеридов после завершения комбинированной химиотерапии с преобладанием антрациклинов. Согласно исследованию [130], схемы, содержащие таксаны, приводили к более выраженной дислипидемии по сравнению со схемами без таксанов. По данным [131], терапия антрациклинами в сочетании с циклофосфамидом и последующим применением таксанов сопровождалась сохранением повышенного уровня общего холестерина и триглицеридов даже через 24 месяца после завершения лечения. Использование схем, включающих препараты платины (цисплатин, карбоплатин), также может приводить к повышению уровня общего холестерина и триглицеридов к концу

лечения [132]. В доступной литературе имеются исследования, показывающие возможность повышения уровня холестерина и триглицеридов при использовании антиметаболитов [133] и ряда таргетных препаратов [134, 135]. В большинстве приведенных работ повышение уровня общего холестерина сопряжено с увеличением концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности при снижении уровня липопротеинов высокой плотности [129, 130, 131, 132].

Механизмы нарушения утилизации глюкозы и метаболизма липидов на фоне проводимого противоопухолевого лечения нередко развиваются одновременно (в нашем исследовании – в 31,3% случаев, 97/310). Это усугубляет метаболический дисбаланс в миокарде, повреждает эндотелий сосудов и усиливает оксидативный стресс, что, в свою очередь, повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и потенцирует прямое кардиотоксическое действие химиопрепаратов. Выявленные изменения уровней глюкозы и дислипидемия могут рассматриваться в качестве потенциальных предикторов повышенного сердечно-сосудистого риска у онкологических пациентов, получающих противоопухолевую терапию. Но определение этих показателей требует времени для выполнения лабораторных анализов и не относится к скрининговым методам.

3.1.3 Изменения результатов электрокардиографии на фоне противоопухолевой терапии

Проанализированы изменения показателей ЭКГ на фоне противоопухолевого лечения. До начала терапии у 164 (52,9%) изменений на ЭКГ не выявлено, у 146 (47,1%) выявлялись различные изменения ЭКГ, среди которых преобладали нарушение процессов реполяризации миокарда, а также тахикардия и неполная блокада правой ножки пучка Гиса. В 69,9% случаев (102/146) имели место сочетанные изменения на ЭКГ (Рисунок 5).

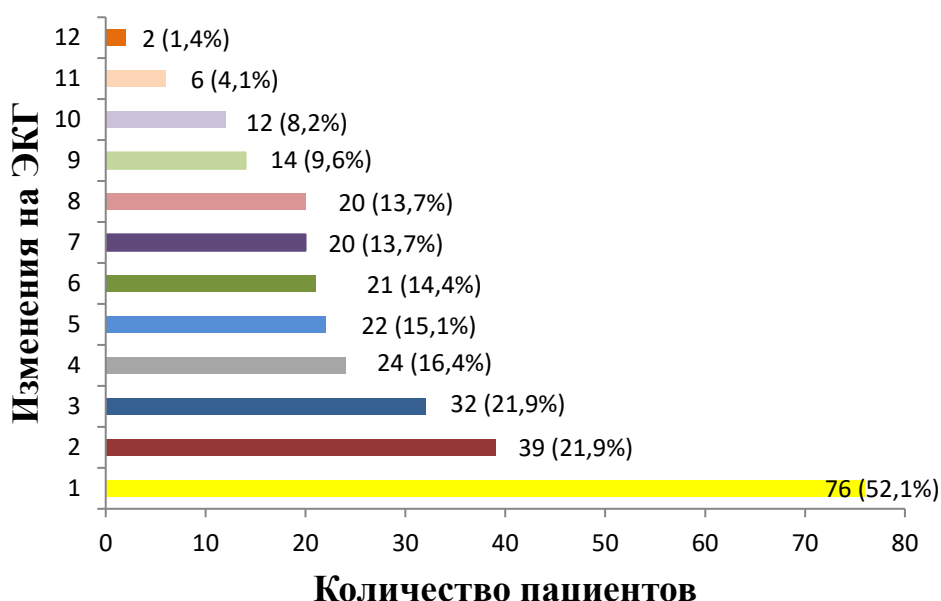


Рисунок 5 – Изменения на электрокардиограмме до начала противоопухолевой терапии: 1 – нарушение процессов реполяризации миокарда, 2 – тахикардия (частота сердечных сокращений более 80 ударов в 1 минуту), 3 – неполная блокада правой ножки пучка Гиса, 4 – изменения, связанные с ранее перенесенным инфарктом миокарда, 5 – полная блокада правой ножки пучка Гиса, 6 – гипертрофия левого желудочка, 7 – неполная блокада левой ножки пучка Гиса, 8 – брадикардия (частота сердечных сокращений менее 50 ударов в 1 минуту), 9 – атриовентрикулярная блокада, 10 – фибрилляция предсердий, 11 – желудочковая экстрасистолия, 12 – полная блокада левой ножки пучка Гиса

По данным [136] у больных с опухолевыми процессами даже до начала лечения наблюдалась более высокая вероятность аномальной ЭКГ и большее количество изменений на ЭКГ ($\chi^2 = 4,0502$; $p = 0,04$) по сравнению с неонкологическими пациентами. Преобладали нарушения ритма, обусловленные электролитными нарушениями, паранеопластическим синдромом, перекрывающимися факторами риска развития опухоли и сердечно-сосудистых заболеваний, а также метастазами в сердце и вегетативную нервную систему [137]. Синусовая тахикардия является частой реакцией на различные состояния (анемию, гипоксию, лихорадку, болевой синдром), которые часто сопутствуют онкологическому заболеванию и его лечению.

Проанализированы наиболее распространенные изменения ЭКГ в обеих группах пациентов в процессе лечения (Таблица 7).

Таблица 7 – Изменения электрокардиограммы после лечения

Признак	Без исходных изменений на ЭКГ, n=164	С исходными изменениями на ЭКГ, n=146
нарушение процессов реполяризации миокарда	52 (31,7%)*	122 (83,6%)*
синусовая тахикардия	28 (17,0%)*	64 (43,8%)*
изменения, связанные с инфарктом миокарда	1 (0,6%)	25 (17,1%)
гипертрофия левого желудочка	0	24 (16,4%)
фибрилляция предсердий	3 (1,8%)	17 (8,6%)
брадикардия	16 (9,8%)*	9 (6,2%)
Примечание: * – различия статистически значимы при сравнении показателей до и после лечения внутри каждой группы с поправкой Бонферрони ($p < 0,00833$).		

Попарное сравнение индивидуальных ЭКГ больных, не имевших исходно отклонений на ЭКГ (n=164), после проведения противоопухолевой терапии показало, что у большинства пациентов изменения имели транзиторный характер и были представлены, преимущественно, синусовой тахи- или брадикардией и неспецифическими изменениями процессов реполяризации/зубца Т. В лечение этих пациентов применялись схемы терапии, включающие антрациклины, таксаны, антиметаболиты. Динамика остальных ЭКГ-показателей статистической значимости не достигла. Нарушения процессов реполяризации миокарда являются одним из наиболее частых и ранних электрокардиографических проявлений кардиотоксичности на фоне противоопухолевой терапии [138] и обусловлены изменением работы ионных каналов, окислительным стрессом, повреждением микрососудов и кардиомиоцитов [139, 140]. Кроме того, у 3 пациентов (1,8%) на 2–4 курсах химиотерапии зарегистрирована фибрилляция предсердий, верифицированная по данным ЭКГ (отсутствие зубцов Р, волны f, нерегулярный желудочковый ритм). У 1 пациента (0,6%) после 5-го курса имел место болевой синдром в грудной клетке, сочетающийся с ЭКГ-признаками острой ишемии миокарда (элевация сегмента ST >1 мм куполообразной формы в грудных отведениях, высокий коронарный зубец Т). Данный случай расценен как

подозрение на острый инфаркт миокарда, который был подтвержден при дальнейшем обследовании (определение тропонинов, коронароангиографии).

У пациентов с исходными изменениями ЭКГ ($n=146$) после курса лечения чаще встречались нарушения реполяризации миокарда ($p<0,001$) и синусовая тахикардия ($p<0,001$), а брадикардия – реже ($p=0,064$).

У 6 пациентов с имевшимися ранее изменениями ЭКГ ($6/146$ – 4,1%) зарегистрированы новые клинически значимые нарушения: фибрилляция предсердий – у 5 ($5/146$ – 3,4%) и острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST – у 1 больного ($1/146$ – 0,7%) после 5-го курса, подтвержденный положительной динамикой тропонина и данными коронароангиографии (стеноз передней нисходящей артерии $>90\%$). Еще у 3 человек ($3/146$ – 2,1%) на 2–5 циклах химиотерапии (препараты платины, таксаны, 5-фторурацил, гемцитабин) отмечены эпизоды ангиозной боли в грудной клетке, сопровождавшиеся преходящей горизонтальной депрессией сегмента ST ≥ 1 мм в грудных отведениях. Высокочувствительный тропонин I оставался отрицательным, что позволило исключить инфаркт миокарда и расценить данные эпизоды в качестве стенокардии, индуцированной химиопрепаратами.

Анализ данных литературы показывает, что выявленные нами изменения на ЭКГ в процессе проведения противоопухолевой терапии отмечали и другие исследователи. Наиболее частыми отклонениями на ЭКГ, по данным M. Guimeya et al (2026), были нарушения процессов реполяризации/изменения зубца T (32%) и нарушения синусового ритма (18,8%) [138]. Кроме того, авторы наблюдали развитие фибрилляции предсердий после проведения химиотерапии в 3,7% случаев. В работе [58] пароксизмальная фибрилляция предсердий после терапии была выявлена в 9% наблюдений. По данным [141] частота фибрилляции предсердий на фоне антрациклинов может достигать 10,3%. Меньшее количество выявленных случаев фибрилляции предсердий в нашем исследовании может быть связано не только с выбором терапии, но и определяться различиями в количестве и составе включенных в исследование больных. Согласно работе [142] в период от 3 до 12 месяцев наблюдения в группе, получавшей капецитабин, инфаркт

миокарда развился в 0,4%, что практически соответствует представленным нами данным. Другие авторы приводят более высокие показатели – 8-13% [143, 144], что может быть обусловлено включением в данное исследование большего числа пациентов с высоким индексом коморбидности.

3.1.4 Изменения результатов эхокардиографии на фоне противоопухолевой терапии

В клинической практике одним из наиболее часто определяемых показателей ЭхоКГ, который используется для решения вопроса о возможности назначения кардиотоксичных препаратов, является ФВЛЖ. Снижение ФВЛЖ в процессе лечения – фактор неблагоприятного прогноза, ограничивающий возможности проведения терапии [3]. У обследованных нами пациентов до начала лечения ФВЛЖ в большинстве случаев (Таблица 8) находилась в пределах нормы (ФВЛЖ >55% по Симпсону). Среднее значение ФВЛЖ ($M \pm SD$) составило $62,0 \pm 6,0\%$. Только у 1,3 % (4/310) больных имело место снижение ФВЛЖ < 40%.

Таблица 8 – Показатели фракции выброса левого желудочка у больных, включенных в исследование

Показатель	До лечения, n=310, %	После лечения, n=310, %	p
ФВ ЛЖ $\geq 55\%$, n (%)	272 (87,8 %)	262 (84,5 %)	0,245
ФВ ЛЖ 45–50%, n (%)	28 (9,0 %)	30 (9,7%)	0,783
ФВ ЛЖ 40–44%, n (%)	6 (1,9%)	10 (3,2%)	0,308
ФВ ЛЖ < 40%, n (%)	4 (1,3%)	8 (2,6%)	0,237

После окончания противоопухолевой терапии среднее значение ФВЛЖ не отличалось ($p > 0,05$) от соответствующего показателя до начала лечения и соответствовало $61,7 \pm 6,2\%$. Число больных с нормальной ФВЛЖ (ФВЛЖ >55%

по Симпсону) статистически значимо не изменилось ($p>0,05$). Наблюдалась тенденция к увеличению числа пациентов (в 2 раза, $p>0,05$) с выраженным снижением ФВЛЖ ($< 40\%$).

Существенные изменения ЭхоКГ зарегистрированы у пациентов с значимыми кардиоваскулярными осложнениями. В частности, новая фибрилляция предсердий (ФП) у 3 пациентов без ССЗ в анамнезе сопровождалась возрастанием индекса объема левого предсердия (ИОЛП) до 40 – 42 мл/м² (28–30 мл/м² в исходном состоянии). ФВЛЖ сохранялась на уровне 50-57%, но во всех случаях было зафиксировано умеренное снижение глобальной продольной деформации (ГПД) ЛЖ с -20% до -15–16%. Известно, что снижение ГПД является ранним признаком токсичности, даже при сохранной ФВЛЖ [51, 145].

У 5 больных с вновь возникшей ФП, имевших в анамнезе кардиологическую патологию, помимо увеличения ИОЛП до 43–46 мл/м², отмечалась умеренная систолическая дисфункция миокарда ЛЖ (снижение ФВЛЖ до уровня < 40 и 40–49%).

У 2 пациентов с острым инфарктом миокарда при ЭхоКГ были зарегистрированы новые зоны гипокинезии миокарда, соответствующие локализации очагов по данным ЭКГ. Показатель ФВЛЖ составил 46% и 48%, что свидетельствовало о снижении глобальной систолической функции.

У 3 пациентов с диагностированной вновь возникшей ХСН, помимо симптомов, характерных для ХСН, наблюдалась значимая систолическая дисфункция ЛЖ со снижением ФВЛЖ $< 40\%$, а также дилатация левого предсердия. Объем левого желудочка оставался во всех случаях в пределах нормы.

В случаях стенокардии напряжения, впервые появившейся во время противоопухолевого лечения по данным ЭхоКГ, были выявлены гипертрофия левого желудочка, дилатация левого предсердия или диастолическая дисфункция. При этом объемы левого желудочка оставались в пределах референсных значений у всех пациентов. Индекс массы миокарда левого желудочка составил 116, 118 и 121 г/м², относительная толщина стенок – 0,45, 0,46 и 0,48 мм. Данные изменения указывали на концентрическое ремоделирование левого желудочка, характерное

для сочетанного воздействия гипертонической болезни и васкулотоксического эффекта химиотерапии.

В 1 наблюдении в полости правого предсердия лоцировалось гиперэхогенное округлое образование 6×5 мм, фиксированное к стенке, без признаков флотации, расцененное в качестве тромба. Данное образование не определялось до начала противоопухолевого лечения.

3.1.5 Значимые сердечно-сосудистые события на фоне противоопухолевой терапии

На фоне проведения противоопухолевого лечения новые сердечно-сосудистые события были выявлены у 22 больных (7,1%). Частота возникновения новых нежелательных явлений на фоне проведения противоопухолевой терапии у пациентов с исходной кардиологической патологией и без кардиологического анамнеза статистически значимо не отличалась ($p > 0,05$ для всех типов событий). Из 22 новых сердечно-сосудистых событий 16 (72,7%) произошли у пациентов с ранее выявленной кардиоваскулярной патологией и 6 (27,3%) без кардиологического анамнеза (Таблица 7). Это распределение значимо отличается от ожидаемого 50/50 (биномиальный тест, $p = 0,003$), что указывает на преобладание событий в группе с исходной патологией (соотношение 2,7:1) и подтверждает роль исходной сердечно-сосудистой патологии в качестве ключевого фактора риска кардиотоксичности.

Таблица 9 – Новые сердечно-сосудистые заболевания, появившиеся у больных на фоне противоопухолевой терапии

Тип сердечно-сосудистого события	Общее число новых случаев, n=22		p
	С ранее выявленной кардиоваскулярной патологией, n=16	Без кардиологического анамнеза, n=6	
Фибрилляция предсердий	5 (31,2%)	3 (50,0%)	0,431
Инсульт	4 (25,0%)	1 (16,7%)	0,671

Продолжение Таблицы 9

Стенокардия	3 (18,7%)	0	0,076
Дисфункция ЛЖ/сердечная недостаточность	2 (12,5%)	1 (16,6%)	0,807
Инфаркт миокарда	1 (6,3%)	1 (16,7%)	0,491
Тромбоз правого предсердия	1 (6,3%)	0	0,304

Другие исследователи также отмечали более высокую частоту развития новых кардиологических событий на фоне химиотерапии у лиц с ранее имевшимися сердечно-сосудистыми заболеваниями [146].

Наиболее частым осложнением явилась вновь возникшая фибрилляция предсердий – у 8 (2,58%) пациентов. По данным исследований [141, 147], ключевую роль в развитии фибрилляции предсердий играют системное воспаление, прямое токсическое действие препаратов, оксидативный стресс и изменения в ионных каналах кардиомиоцитов, что в конечном итоге приводит к электрическому и структурному ремоделированию миокарда предсердий, создавая устойчивый аритмогенный субстрат. Новые случаи фибрилляции предсердий были выявлены у пациентов, получавших химиотерапию по схемам TPF и FLOT.

У 5 больных (1,6%) с диагностирован ишемический инсульт, верифицированный с помощью магнитно-резонансной томографии.

У 3 (0,9%) пациентов диагностирована вновь возникшая стенокардия. В основе развития ишемии миокарда на фоне противоопухолевой терапии, помимо атеросклероза, может лежать коронарный спазм. Кроме того, одним из ведущих патогенетических механизмов развития ишемических осложнений и стенокардии у пациентов, получающих противоопухолевую терапию, является коронарная микрососудистая дисфункция, опосредованная прямым повреждением эндотелия химиотерапевтическими агентами [148].

У 2 (0,6%) пациентов развился инфаркт миокарда, диагностированный на основании типичной клинической и ЭКГ картины, динамики тропонина и ЭхоКГ. Хотя механизмы развития инфаркта миокарда несколько различаются при использовании разных химиотерапевтических агентов, ключевыми считаются коронарный вазоспазм (для антиметаболитов) [149], повреждение эндотелия и тромбогенные эффекты (для препаратов платины) [150], а также прямое повреждение кардиомиоцитов (для антрациклинов) [151]. В представленных случаях с учетом данных коронароангиографии, изменения были расценены как инфаркт миокарда 2-го типа, опосредованный вазоспазмом и эндотелиальной дисфункцией, индуцированными химиотерапией. Оба случая инфаркта миокарда ассоциировались с включением в схемы терапии длительных инфузий 5-фторурацила.

Дисфункция ЛЖ (на основании значимого снижения ФВЛЖ) на фоне противоопухолевой терапии выявлена у 10 пациентов. В 5 случаях она сопровождала развитию фибрилляции предсердий, в 2 - инфаркту миокарда.

У 3 пациентов без нарушений ритма и инфаркта миокарда значимое снижение ФВЛЖ было расценено как проявление дисфункции миокарда (кардиомиопатии), обусловленной противоопухолевой терапией.

По данным различных исследователей, частота развития этого осложнения на фоне химиотерапии может достигать 2–28% в зависимости от группы и доз используемых препаратов [152]. В основе развития СН лежат окислительный стресс и митохондриальная дисфункция, прямое повреждение ДНК, в частности опосредованное ингибированием топоизомеразы 2 β , активация воспалительных путей и эндотелиальная дисфункция, а также нарушение критических сигнальных путей выживания клеток [153, 154]. В совокупности эти процессы приводят к апоптозу кардиомиоцитов, фиброзу и прогрессирующему снижению сократительной способности миокарда, что клинически манифестирует снижением фракции выброса левого желудочка, дилатацией его полостей и развитием симптомов сердечной недостаточности.

Помимо перечисленных, к числу значимых сердечно-сосудистых осложнений отнесен 1 случай тромбоза правого предсердия. Тромбообразование в полостях сердца у онкологических пациентов обусловлено классической триадой Вирхова: повреждением эндотелия, гиперкоагуляцией и венозным стазом, усугубляемым дилатацией камер сердца и фибрилляцией предсердий [155]. Фибрилляции предсердий, как и тромбоза полых вен, который может распространяться на правое предсердие, у данного пациента не было, поэтому данный случай рассмотрен как самостоятельное сердечно-сосудистое событие.

3.2 Факторы риска и шкала прогнозирования кардиотоксичности

3.2.1 Исследование факторов риска кардиотоксичности

Поскольку по данным различных исследований риск возникновения кардиотоксичности в значительной степени определяется классом используемых противоопухолевых препаратов [116, 152, 156, 157, 158] нами проанализирована частота НЯ у больных, получавших различные схемы лекарственной терапии.

Из использованных схем только 8 привели к развитию новых кардиологических событий у пациентов. Для оценки частоты развития НЯ из общей группы были выбраны больные (216/310 – 69,7%), в терапии которых использовались аналогичные комбинации препаратов (Таблица 10).

Таблица 10 – Частота кардиологических событий при использовании различных схем химиотерапии

Схема	Количество кардиологических событий, n=22	Общее число больных, прошедших лечение по данной схеме, n=216	Частота кардиологических событий при использовании схемы, %
FOLFOX	4 (18,2%)	21 (9,7%)	19,0%
АС/ АС+Т	4 (18,2%)	44 (20,4%)	9,1%

Продолжение Таблицы 10

PC	3 (13,6%)	40 (18,5%)	7,5%
FLOT	5 (22,7%)	12 (5,6%)	41,6%
TPF	3 (13,6%)	36 (16,6 %)	8,3%
XELOX	1 (4,5%)	38 (17,6%)	2,6%
FOLFIRI	1 (4,5%)	14 (6,5%)	7,1%
EP	1 (4,5%)	11 (5,1%)	9,1%
Примечание: FOLFOX – лейковорин + фторурацил + оксалиплатин, AC – доксорубицин + циклофосфамид, AC+T – доксорубицин + циклофосфамид + паклитаксел, PC – паклитаксел + карбоплатин, FLOT – фторурацил, лейковорин+оксалиплатин+доцетаксел, TPF – доцетаксел + цисплатин+ фторурацил, XELOX – капецитабин+ оксалиплатин, FOLFIRI – лейковорин+фторурацил+иринотекан, EP – этопозид + цисплатин.			

Анализ представленных данных показал, что использование 8 указанных схем сопровождалось развитием серьезных кардиологических событий в 10,2% случаев (22/216). При попарном сравнении частот событий между схемами с поправкой Бонферрони (α корр = 0,00179 для 28 сравнений) ни одна из пар не достигла статистической значимости, что, вероятно, обусловлено малым числом событий в отдельных группах. Отмечена тенденция к наибольшему числу событий при проведении терапии по схемам FLOT и FOLFOX, включающим непрерывную инфузию 5-фторурацила, что согласуется с данными о вазоспастическом генезе кардиотоксичности фторпиримидинов [149]. Наименьшая частота событий имела место при использовании схемы XELOX, что, возможно, связано с отсутствием непрерывной инфузии фторурацила. Хотя использование капецитабина может сопровождаться явлениями тяжелой кардиотоксичности, ее риск развития существенно возрастает (до 15,1%) у больных с сердечно-сосудистым анамнезом [159]. В нашем исследовании доля пациентов без кардиологического анамнеза составила 27,3% (6/22), но малый объем выборки не позволяет сделать окончательных выводов.

Частота развития кардиотоксических событий при использовании схем с антрациклинами (AC /AC+T) практически соответствовала данным, представленным в исследовании [160] для аналогичного режима (8,1%).

Сопоставимой со схемой АС / АС+Т токсичностью обладали режимы ЕР и ТРФ, а токсичность схемы РС была сопоставима с режимом FOLFIRI. Несмотря на различия в механизмах действия включенных в схемы лечения препаратов, полученные данные соответствуют клинической практике [161]. Значительный диапазон данных по риску кардиотоксических событий (2,6% – 41,6%) показывает, что выбор схемы критически влияет на безопасность лечения, и это необходимо учитывать при назначении терапии пациентам с кардиологической патологией.

Проанализирована частота развития кардиотоксических событий на фоне противоопухолевого лечения в зависимости от исходной локализации новообразования. Среди пациентов с кардиологическими осложнениями преобладали лица, имевшие опухоли желудочно-кишечного тракта (Таблица 11). Однако отмечена тенденция к повышению (в 3–5 раз) частоты развития НЯ у больных раком легкого по сравнению с пациентами, имевшими иные локализации новообразований, но из-за малого объема выборки это различие статистически не подтверждено. Частота кардиологических событий у больных опухолями желудочно-кишечного тракта, женских половых органов и молочной железы, опухолями головы-шеи не различалась.

Таблица 11 – Частота развития новых кардиологических событий у больных с опухолями разных локализаций

Локализация опухоли	Общее число больных, n=264	Количество кардиологических событий, n=22	Частота кардиологических событий, %
Желудочно-кишечный тракт	141 (53,4%)	14 (63,6%)	9,9%
Женские половые органы и молочная железа	72 (27,3%)	4 (18,2%)	5,6%
Опухоли головы–шеи	43 (16,3%)	2 (9,1%)	4,7%
Рак легкого	8 (3,0%)	2 (9,1%)	25,0%

Некоторые авторы в своих исследованиях выделяли группы опухолей, при которых явления кардиотоксичности наблюдались наиболее часто. Так F. A. Muñoz-Rossi et al (2025) отмечает высокую частоту кардиотоксичности на фоне лечения больных неходжкинской лимфомой [146], но чрезвычайно низкую встречаемость таких событий у больных множественной миеломой и раком молочной железы. В работе [158] показано, что с риском сердечно-сосудистых заболеваний связаны рак молочной железы, легких, колоректальный рак и гематологические опухолевые заболевания, но не рак предстательной железы. Однако, вероятно, что такая зависимость опосредована типом применяемого лечения, который во многом определяется гистологическим строением опухоли и ее локализацией [162]. Например, в работе повышение риска ишемической болезни сердца отмечено только у больных раком легкого после проведенного противоопухолевого лечения, но не при опухолях других локализаций, а риск венозных тромбозов оказался выше во всех группах, кроме новообразований желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, повышенный риск кардиотоксичности связан с локализацией опухоли опосредованно – через выбор схем лекарственной терапии, что подчеркивает необходимость персонализированного подхода к оценке риска и выбору оптимального режима лечения. Настороженность в отношении сердечно-сосудистых осложнений требуют пациенты, получающие режимы с непрерывной инфузией 5-фторурацила.

Проведено сравнение группы пациентов с новой сердечно-сосудистой патологией, появившейся на фоне лечения (n=22) и группы с отсутствием значимой кардиотоксичности (n=288).

К числу анализируемых факторов риска новых кардиологических событий отнесено наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний (установленных диагнозов), АГ, сахарного диабета, курения, применение агрессивных схем химиотерапии (FLOT, AC/AC+T, TPF, EP), лучевой терапии на левую половину грудной клетки, наличие любых изменений на ЭКГ до начала

противоопухолевого лечения, ФВЛЖ, возраст и индекс массы тела. Кроме того, учитывался статус ECOG и стадия заболевания [30, 98].

При проведении однофакторного анализа без коррекции на множественные сравнения выявлены факторы, ассоциированные с развитием кардиотоксичности. Значимыми оказались сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет в анамнезе, курение, применение схем химиотерапии, содержащих антрациклины (АС/АС+Т), лучевая терапия на левую половину грудной клетки, наличие изменений на ЭКГ до начала лечения, стадия опухоли, пожилой возраст и снижение ФВЛЖ (Таблице 12) [98].

У мужчин и женщин кардиотоксические осложнения лекарственной терапии выявлялись с одинаковой частотой. Величина индекса массы тела, в нашем исследовании, не являлась фактором риска развития кардиотоксичности.

Таблица 12 – Анализ факторов риска, ассоциированных с развитием сердечно-сосудистых событий на фоне химиотерапии (однофакторный анализ)

Показатель	Пациенты без кардиотоксичности, n=288	Пациенты с новыми кардиологическими событиями, n=22	p
	1 группа	2 группа	
Пол: Мужчины Женщины	135 (46,9%) 153 (53,1%)	7 (31,8%) 15 (68,2%)	0,163
Наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний	112 (38,9)	14 (63,6)	0,021
Сахарный диабет	71 (24,7%)	10 (45,5%)	0,047
Курение	51 (17,7%)	9 (40,9%)	0,020
Схемы, содержащие антрациклины	51 (17,7%)	14 (63,6)	0.0001

Продолжение Таблицы 12

Лучевая терапия на левую половину грудной клетки	6 (2,1%)	3 (13,6 %)	0,036
Любые изменения ЭКГ до начала лечения	80 (27,8%)	13 (59,1%)	0,004
Стадия опухоли: I–II III–IV	108 (37,5%) 177 (61,5%)	4 (18,2%) 18 (81,8%)	0,049 0,039
Возраст	62,1 ± 12,3	68,5 ± 10,1	0,015
ФВЛЖ, %	60,2 ± 6,5	55,8 ± 7,2	0,003
Индекс массы тела, кг/м ²	25,6 ± 4,8	26,9 ± 5,2	0,221

Выделенные нами факторы риска отмечены и другими авторами. В исследовании [163] среди независимых клинических факторов выделены возраст, курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, проведение противоопухолевой терапии, что согласуется с нашими данными. В отличие от нашего исследования. EG Kabore et al (2019) продемонстрировано влияние избыточной массы тела в качестве отягощающего фактора риска кардиотоксичности при лечении антрациклинами или в случаях последовательного применения антрациклинов и трастузумаба [164]. Вероятно, это обусловлено разной выборкой включенных в исследования больных (в работе [165] это больные РМЖ, которые в нашем исследовании составили только 15,2% от общего числа пациентов) и гетерогенностью схем лечения в выполненном нами исследовании. Кроме того, EG Kabore et al (2019) не учитывали корректирующего влияния сопутствующих факторов сердечно-сосудистого риска (курения, сахарного диабета), которые в нашей работе являлись более сильными предикторами и, вероятно, нивелировали эффект повышения индекса массы тела. Среднее значение этого показателя в нашей выборке составил 26,9 кг/м², что соответствует избыточной массе тела, но не тяжелому ожирению. Но

кардиотоксический эффект обычно реализуется при величине показателя более 30 кг/м². Кроме того, малое число пациентов с сердечно-сосудистыми событиями (n=22) в проведенном исследовании ограничивает статистическую мощность для выявления факторов с малым эффектом, таких как индекс массы тела.

Артериальная гипертензия, как и сахарный диабет и снижение ФВЛЖ, по данным целого ряда исследований, также продемонстрировала прогностическую значимость в исследованиях кардиотоксичности у пациентов с РМЖ, получающих терапию антрациклинами и/или трастузумабом [11]. В нашем исследовании, как указано выше, доля пациентов с РМЖ составляла 15,2%, антрациклины получали лишь 19,4% пациентов. Подавляющее же большинство составляли пациенты, получавшие схемы терапии, содержавшие фторпиримидины, препараты платины и таксаны. Роль АГ как предиктора кардиотоксичности при применении этих препаратов в настоящее время не установлена и продолжает исследоваться. Следует отметить, что для таксанов и препаратов платины предикторы кардиотоксичности не определены, а для фторпиримидинов единственным установленным фактором риска кардиотоксичности является ССЗ в анамнезе.

3.2.2 Регрессионный анализ независимых факторов риска кардиотоксичности

Дальнейший отбор независимых предикторов кардиотоксичности осуществлялся с использованием LASSO-регрессии. Для построения прогностической модели все выбранные факторы были включены в регрессионный анализ LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) с 10-кратной перекрестной проверкой, что позволило исключить коллинеарные и неинформативные переменные и выделить факторы с самостоятельной прогностической значимостью.

В процессе валидации модели ориентирами для оптимизации и отбора переменных служили зависимость площади под ROC-кривой (AUC) от параметра регуляризации, а также траектории изменения коэффициентов переменных при увеличении этого параметра. Отбор переменных осуществлялся на основе

минимизации отклонения частичного правдоподобия в рамках LASSO-регрессии. В результате удалось элиминировать все второстепенные и коллинеарные показатели, оставив только факторы, обладающие самостоятельной прогностической значимостью. Графики, представленные на Рисунках 7 и 8, демонстрируют процесс выделения наиболее информативных признаков и обосновывают включение в финальную модель только переменных с ненулевыми коэффициентами регрессии.

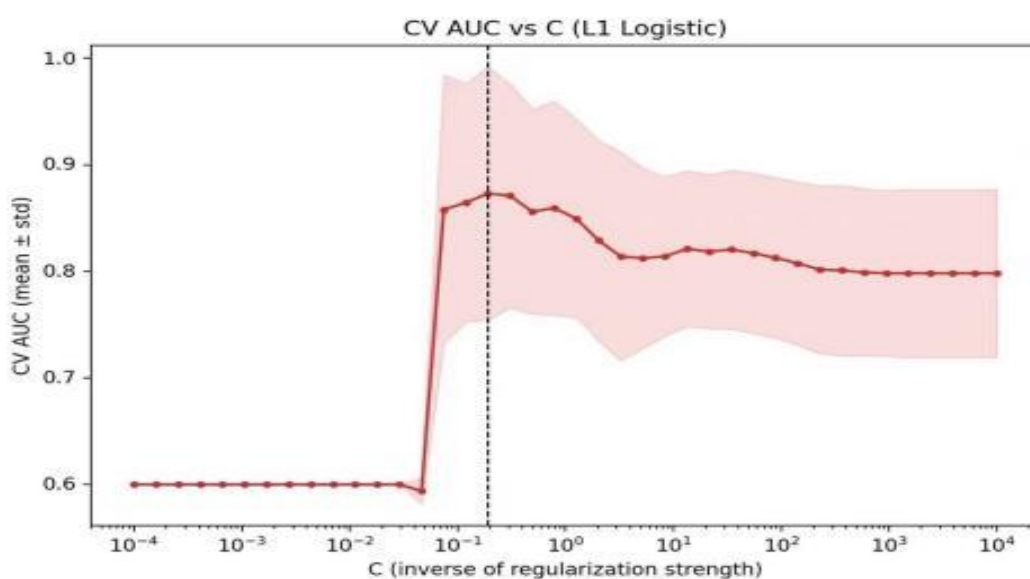


Рисунок 6 – Зависимость площади под ROC-кривой (AUC) от силы регуляризации при перекрестной проверке (LASSO)

На Рисунке 6 отмечено значение параметра регуляризации (λ), соответствующее максимуму или началу плато, когда дискриминационная способность модели сохраняется на максимальном уровне, однако коэффициенты неинформативных предикторов уже приняли нулевые значения, что обеспечивает наилучшую предсказательную способность модели. При малых значениях λ регуляризация выражена слабо, и в модели сохраняется значительное количество избыточных переменных. С увеличением λ площадь под ROC-кривой (AUC) начинает снижаться, что свидетельствует об утрате части значимой прогностической информации и снижении предсказательной способности модели.

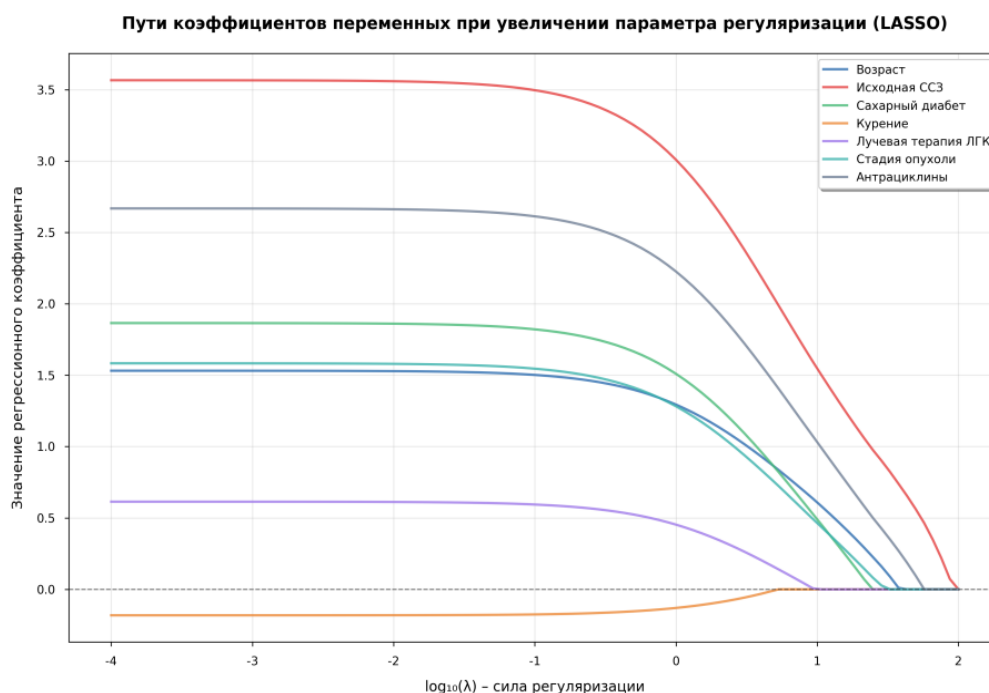


Рисунок 7 – Траектории коэффициентов переменных при увеличении параметра регуляризации (LASSO)

На Рисунке 7 каждый из рассматриваемых признаков представлен отдельной линией. Коэффициенты большинства переменных по мере возрастания λ стремятся к нулю, что свидетельствует о низкой прогностической значимости данных факторов. Однако коэффициенты нескольких переменных сохраняют ненулевые значения даже при значительной регуляризации, что указывает на их самостоятельную прогностическую ценность. Именно эти переменные были включены в финальную модель в качестве стабильных и независимых предикторов развития кардиотоксичности.

В результате в итоговую модель вошло 7 независимых факторов, обладающих высокой прогностической способностью: возраст ≥ 60 лет, наличие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе (не включая АГ) сахарный диабет, курение, лучевая терапия на левую половину грудной клетки, III–IV стадия опухолевого процесса и применение антрациклинов. Включение лучевой терапии в финальную модель было обусловлено ее клинической значимостью в качестве известного фактора риска кардиотоксичности [41, 42, 43, 79] и результатами LASSO-отбора. Однако в нашем исследовании данный фактор имел низкую

встречаемость ($n=9$), что не позволяет сделать окончательный вывод о его самостоятельной прогностической ценности. Мы полагаем, что его включение в шкалу является обоснованным с патогенетической точки зрения, но вес этого фактора (количество баллов) может быть уточнен в последующих исследованиях.

3.2.3 Разработка и статистическая валидация шкалы прогнозирования кардиотоксичности

Для отбора пациентов с высоким риском кардиотоксичности, согласно построенной модели, был рассчитан индекс Юдена ($J = \text{чувствительность} + \text{специфичность} - 1$) для каждого возможного суммарного балла, характеризующего тот или иной признак (Таблица 13). Согласно проведенному анализу, максимальный индекс Юдена (0,655) достигнут при пороговом значении ≥ 10 баллов, которое и было принято для выделения пациентов с высокой вероятностью развития кардиотоксичности. Это пороговое значение позволяет получить наилучший баланс между двумя возможными ошибками, минимизируя риск пропустить больного с высоким риском осложнений или гипердиагностики кардиотоксичности.

Таблица 13 – Чувствительность, специфичность и индекс Юдена при разных пороговых значениях балльной шкалы

Порог (баллы)	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Индекс Юдена
≥ 4	95,0	60,0	0,550
≥ 5	91,0	69,0	0,600
≥ 6	86,0	77,0	0,630
≥ 7	81,0	83,0	0,640
≥ 8	76,0	88,0	0,640

Продолжение Таблицы 13

≥ 9	71,0	92,5	0,635
≥ 10	68,0	97,5	0,655
≥ 11	59,0	98,5	0,575
≥ 12	48,0	99,5	0,475

Чувствительность составила 68,0%, специфичность – 97,5%, что свидетельствует о низкой вероятности ложноположительных результатов и позволяет избежать необоснованных медицинских вмешательств у пациентов без фактического риска (Рисунок 8).

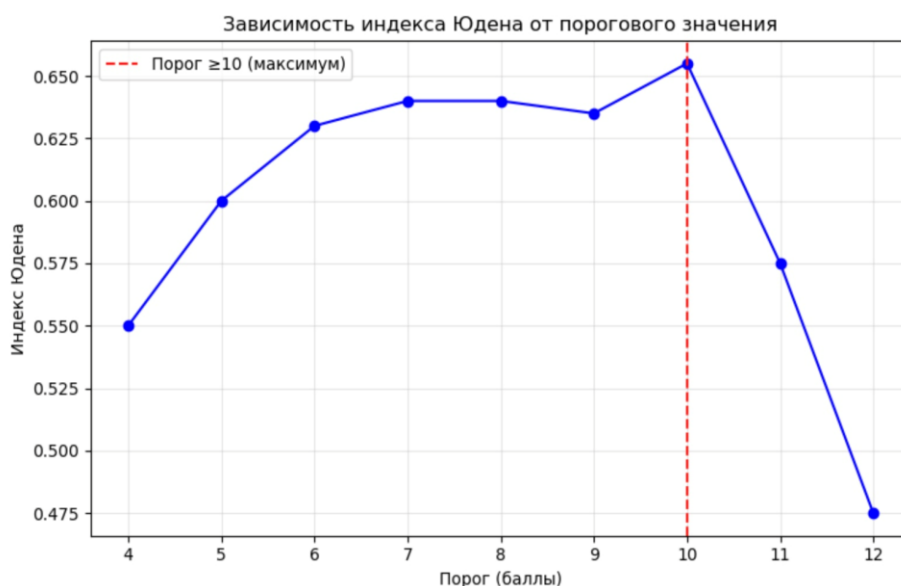


Рисунок 8 – Индекс Юдена при разных пороговых значениях балльной шкалы

График индекса Юдена при разных пороговых значениях балльной шкалы используется для визуального поиска оптимальной точки отсечения диагностического теста [166]. Математически индекс Юдена для каждого порога равен вертикальному расстоянию от ROC-кривой до диагональной линии. Максимальное значение этого расстояния указывает на порог, при котором тест работает лучше всего, одновременно давая минимальное количество

ложноположительных и ложноотрицательных результатов, что и показывает отметка на приведенном графике.

Для построения модифицированной шкалы оценки риска сердечно-сосудистых событий на фоне химиотерапии каждому из семи отобранных предикторов был присвоен целочисленный вес. Веса получены путем пропорционального масштабирования коэффициентов LASSO-модели с последующим округлением до целых чисел. Максимальная сумма баллов – 17 обеспечивает компактность шкалы и удобство ее использования в реальной практике. Ранжирование предикторов по величине весов отражает градацию риска (Таблица 14).

Таблица 14 – Модифицированная шкала оценки риска развития сердечно-сосудистых событий на фоне химиотерапии

Фактор риска	Условие	Баллы
Возраст	<60 / 60–69 / ≥70	0 / +2 / +3
Исходная сердечно-сосудистая патология	Нет / Да	0 / +4
Сахарный диабет	Нет / Да	0 / +2
Курение	Нет / Да	0 / +1
Лучевая терапия левой грудной клетки	Нет / Да	0 / +2
Стадия опухоли	I–II / III / IV	0 / +1 / +2
Антрациклины	Нет / Да	0 / +3

В данной шкале выделено три уровня риска развития кардиотоксических событий: низкий (0–3 балла), средний (4–9 баллов) и высокий (≥10 баллов). Такая стратификация обеспечивает чёткий градиент риска и может быть использована для выделения пациентов, нуждающихся в усиленном кардиологическом наблюдении и профилактической терапии. Возрастание риска возникновения события с увеличением числа набранных баллов позволяет оптимизировать применение предложенной шкалы в клинической практике:

– низкий риск (0–3 балла): малая вероятность развития события, пациент может проходить лечение в амбулаторных условиях, активного кардиотропного лечения не требуется;

- средний риск (4–9 баллов): необходимо более тщательное наблюдение пациента, возможно, назначение профилактической кардиотропной терапии;
- высокий риск (≥ 10 баллов): вероятность развития события достаточно высока, требуется госпитализация или активная терапевтическая тактика.

Деление пациентов на три категории риска (низкий, средний/промежуточный, высокий) является клиническим стандартом. Такой подход использует большинство валидированных шкал [74, 167, 168, 169].

Для комплексной оценки прогностической ценности разработанной шкалы проведена ее многокомпонентная статистическая валидация по трем основным параметрам: дискриминационной способности, калибровке и клинической применимости. Подтверждена статистическая значимость результатов валидации. Модель обладает высокой дискриминационной способностью. Анализ ROC-кривых показал площадь под кривой $AUC = 0,81$ (95% ДИ: 0,75–0,87), что свидетельствует о возможности надежного выявления пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, обусловленных применением противоопухолевой терапии (Рисунок 9).

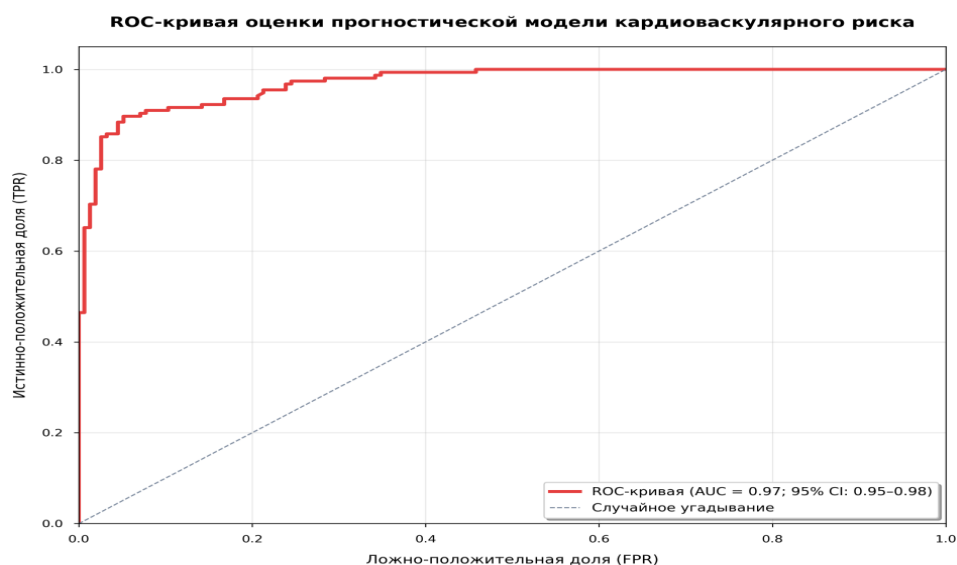


Рисунок 9 – ROC-кривая итоговой прогностической модели ($AUC = 0,81$)

Модель обладает удовлетворительной калибровкой. Результат теста Хосмера–Лемешова подтвердил, что расхождения между предсказаниями модели

и реальными данными статистически незначимы ($p=0,47$). Калибровочная кривая практически совпадает с эталонной, что свидетельствует об объективности модели: она не завышает и не занижает риски сердечно-сосудистых осложнений (Рисунок 10).

Соотношение между прогнозируемой вероятностью и наблюдаемой частотой (калибровка модели)

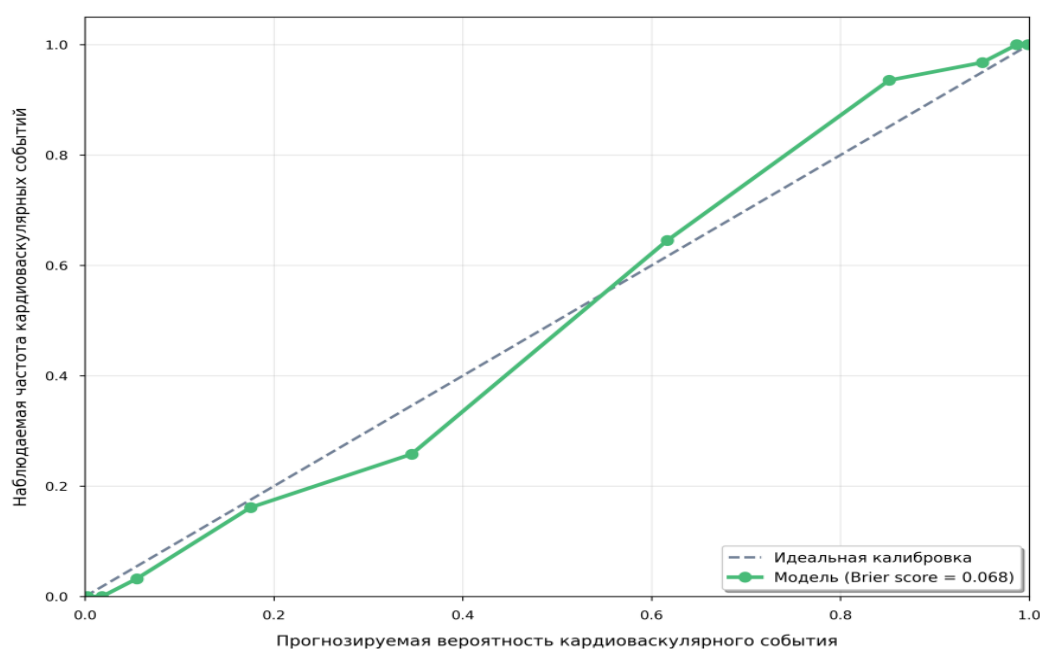


Рисунок 10 – Соотношение между прогнозируемой вероятностью и наблюдаемой частотой (калибровка модели)

Анализ кривых принятия решений (Decision Curve Analysis, DCA) и кривых клинического влияния (Clinical Impact Curves, CIC) продемонстрировал значимый чистый эффект разработанной модели в диапазоне общепринятых порогов риска, что позволяет улучшить выявление кардиологических событий у пациентов высокого риска и предотвратить избыточное вмешательство у пациентов низкого риска [170]. Результаты чувствительного анализа подтвердили отсутствие существенных колебаний показателей чувствительности и специфичности модели при изменении порогового значения, свидетельствуя о ее высокой стабильности (Рисунок 11).

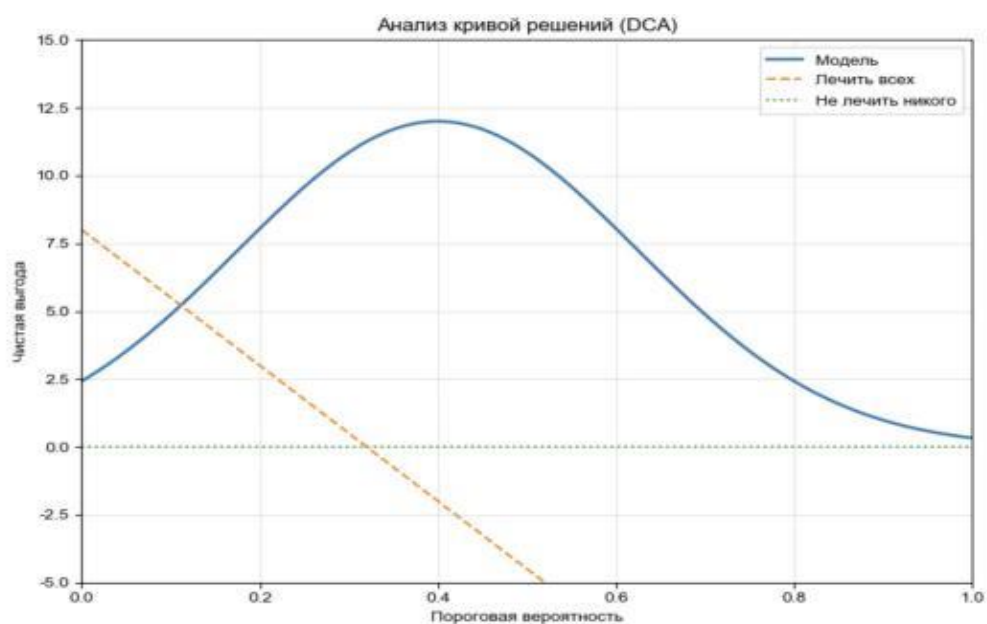


Рисунок 11 – Оценка клинического применения модели: анализ кривых принятия решений (DCA) и клинического влияния (CIC)

Кроме того, результаты чувствительного анализа показали, что при умеренном изменении пороговых значений шкалы сохраняется стабильность основных прогностических характеристик – чувствительности и специфичности (Рисунок 12).

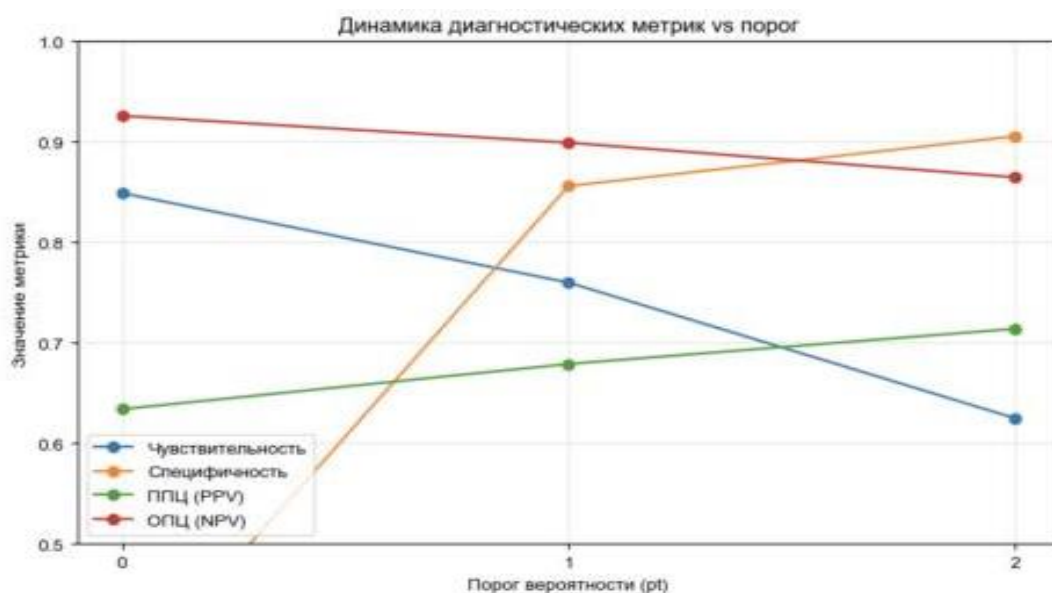
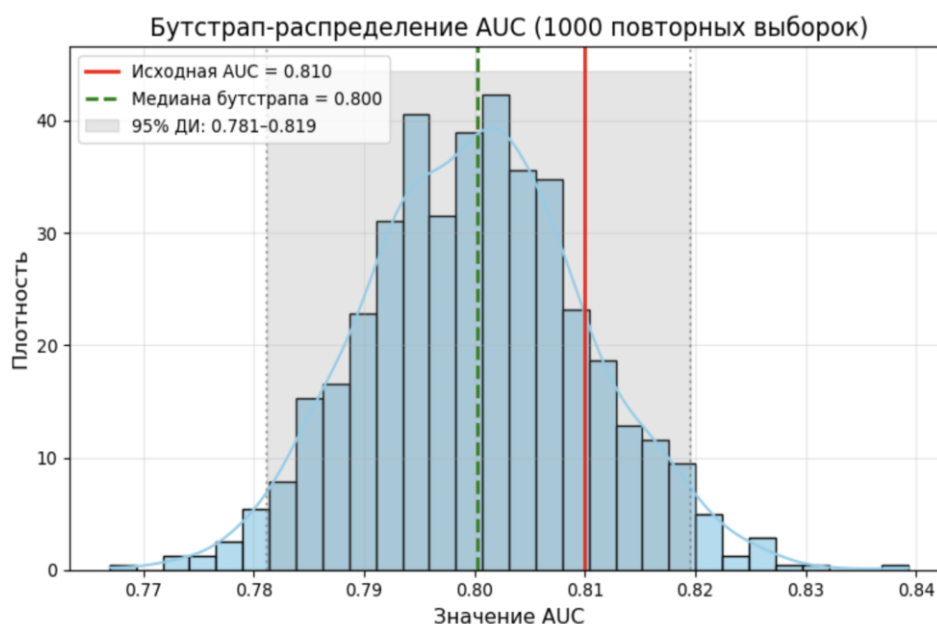


Рисунок 12 – Анализ чувствительности к порогу: изменение чувствительности, специфичности, положительной прогностической ценности (PPV) и отрицательной прогностической ценности (NPV) в зависимости от пороговой вероятности

Это означает, что даже при выборе более или менее строгого порога риска модель сохраняет прогностическую точность и обеспечивает получение достоверных результатов. Подобная устойчивость отражает высокую степень надежности разработанной прогностической модели.

Для оценки стабильности модели также выполнена Bootstrap – валидация с 1000 повторными выборками (Рисунок 13).



Примечание: исходная AUC на полной выборке: 0,81; Медианная AUC по бутстрапу: 0,80; 95% доверительный интервал: [0,79 – 0,83]; Оптимизм (смещение): 0,016; Скорректированная AUC: 0,79.

Рисунок 13 – Bootstrap – распределение значений AUC прогностической модели

Медианное значение AUC по Bootstrap составило 0,80 (95% ДИ 0,79–0,83). Оптимизм (смещение) равен 0,016, что указывает на отсутствие выраженного переобучения, модель переоценивает свою точность всего на 1,6%, что не превышает 5%. Скорректированная AUC – 0,79, что практически совпадает с начальными данными, а сужение диапазона доверительного интервала обусловлено усреднением 1000 испытаний и свидетельствует о высокой стабильности модели. Bootstrap-валидация подтверждает стабильность и хорошую обобщающую способность разработанной шкалы. Полученные данные показывают, что модель не просто запомнила конкретные данные обучающей

выборки, но успешно прошла апробацию и не потеряла точности при работе с новыми данными.

Таким образом, на основании проведенных исследований нами проанализирована частота и структура новых сердечно-сосудистых событий у 310 пациентов, получавших противоопухолевую терапию. В результате однофакторного анализа выявлено 8 предикторов, из которых с помощью LASSO-регрессии отобрано 7 независимых факторов риска: возраст ≥ 60 лет, наличие сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, сахарный диабет, курение, лучевая терапия на левую половину грудной клетки, III–IV стадия опухолевого процесса и применение антрациклинов. Разработанная на их основе балльная шкала прогнозирования риска продемонстрировала высокую прогностическую точность удовлетворительную калибровку и стабильность при Bootstrap – валидации. Полученные данные свидетельствуют о том, что предложенная шкала обладает хорошей дискриминационной способностью, устойчивостью к переобучению и клинической применимостью, что позволяет ее использовать для стратификации пациентов по риску кардиотоксичности перед началом противоопухолевой терапии.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

4.1 Сравнение разработанной шкалы риска кардиотоксичности и классических шкал сердечно-сосудистого риска

На основании разработанной шкалы кардиотоксичности (ШПК) пациенты рестратифицированы на группы низкого, среднего и высокого риска кардиотоксичности. Проведено сопоставление данных по разделению пациентов на группы с различной степенью кардиологического риска с помощью ШПК и ранее опубликованных референсных шкал сердечно-сосудистого риска для популяции (Фрамингема, SCORE2/SCORE2-OP) и риска кардиотоксичности у онкологических больных (клиники Мейо) (Таблица 15).

Таблица 15 – Сравнительное распределение пациентов с разным сердечно-сосудистым риском по шкалам Фрамингема, SCORE2, ШПК и клиники Мейо

Уровень риска	Шкала Фрамингема, n =310 (%)	SCORE2, n =310 (%)	ШПК, n =310 (%)	Шкала Мейо, n =310 (%)
	1	2	3	4
Низкий	25 (8,1%)*	23 (7,4%)*	189 (60,9%)	87 (28,1%)*
Средний	56 (18,1%)*	57 (18,4%)*	98 (31,6%)	144 (46,5%)*
Высокий	99 (31,9%)*	98 (31,6%)*	23 (7,4 %)	55 (17,7%)*
Очень высокий	130 (41,9%)*	132 (42,6%)*	0	24 (7,7%)*
Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с ШПК в группах с разным риском кардиотоксичности с учетом поправки Бонферрони ($p < 0,0167$); ШПК – шкала риска кардиотоксичности.				

При попарном сопоставлении ШПК с тремя валидированными инструментами – Фрамингема, SCORE2 и шкалой Мейо – выявлены статистически значимые различия во всех категориях риска ($p < 0,0001$ после поправки Бонферрони для трёх сравнений), что свидетельствует о новом принципе стратификации, заложенном в ШПК. Инструмент относит абсолютное большинство пациентов к категории низкого риска в 8 раз чаще, чем шкалы Фрамингема и SCORE2, и более чем в 2 раза чаще шкалы Мейо. Это свидетельствует о высокой селективности ШПК в нижнем диапазоне стратификации, что позволяет использовать ШПК при первичном скрининге для выделения больных, у которых возможно планирование химиотерапии в полном объеме без существенного риска кардиотоксичности.

В категории умеренного риска ШПК демонстрирует сбалансированную стратификацию, при этом частота выявления умеренного риска при ее использовании в 1,7 раза превышает аналогичные показатели шкалы Фрамингема и SCORE2. Это свидетельствует о способности шкалы выделять промежуточную группу пациентов, которые не относятся к крайним категориям риска. Такое распределение представляется клинически оптимальным, поскольку позволяет идентифицировать когорту больных, требующую динамического наблюдения и избежать гипердиагностики или недооценки риска.

Ключевое преимущество ШПК проявляется в отношении выявления пациентов, относящихся к группе высокого риска. ШПК в 4,3 раза реже выделяет данную группу, чем шкалы Фрамингема и SCORE2, и в 2,4 раза реже по сравнению со шкалой Мейо. Это обусловлено высокой специфичностью ШПК, которая позволяет избежать неоправданного отказа или редукции интенсивности химиотерапии.

Трехуровневая градация ШПК, без стратификации группы очень высокого риска, упрощает интерпретацию результатов и обеспечивает дифференцированный подход к интенсивности мониторинга возможной кардиотоксичности в каждой из трёх групп риска при условии оптимального лечения исходно существующей кардиоваскулярной патологии и коррекции

сердечно-сосудистых факторов риска. Выделение четырёх градаций часто приводит к трудностям дифференциации между высоким и очень высоким риском, в отсутствие чётких пороговых значений для изменения терапии. Структура ШПК, основанная на специфических механизмах кардиотоксичности, повышает воспроизводимость результатов в разных клинических условиях и способствует стандартизации подходов к ведению пациентов.

При использовании традиционных шкал Фрамингема и SCORE2 более 70% пациентов были отнесены к группе высокого или очень высокого риска, что не соответствует характеристикам нашей когорты пациентов. Частота новых кардиологических событий в проведенном нами исследовании составила всего 7,1% (22/310), и оценка риска, полученная с использованием этих шкал, не соответствует реальной частоте событий, завышая риск кардиотоксичности. Объяснением этому являются известные ограничения, присущие обеим шкалам. Прежде всего, шкалы Фрамингема и SCORE2 разработаны для прогнозирования атеротромботических событий, а не риска кардиотоксичности вследствие проведения противоопухолевой терапии [74, 75]. Патогенез данных состояний различен и в случаях кардиотоксичности предполагает прямое повреждение кардиомиоцитов, развитие эндотелиальной дисфункции или фиброза, а не хроническое воспалительно-пролиферативное заболевание сосудистой стенки, где центральную роль играет модифицированные липопротеины низкой плотности. В исследовании W Law et al (2017) показано, что шкала Фрамингема не только недооценивает реальную частоту сердечно-сосудистых событий, но и не ассоциирована с развитием кардиотоксичности у пациентов с HER2-позитивным раком молочной железы [171, 192]. Кроме того, шкалы SCORE2 и Фрамингема оценивают кумулятивный 10-летний прогноз сердечно-сосудистых событий [74, 81], а ШПК ориентирована на оценку актуального риска кардиотоксичности и отражает вероятность неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, обусловленных проводимой терапией в ближайший период наблюдения. Внешняя валидация SCORE2 в онкологической популяции выявила, что стандартные

модели не учитывают кардиотоксическое воздействие противоопухолевой терапии и требуют перекалибровки для данной категории пациентов [82, 83, 113].

Следует отметить, что шкалы Фрамингема и SCORE2 оценивают базовый риск, но не включают параметры, которые являются драйверами кардиотоксичности [75, 83]. Поскольку ШПК была калибрована именно на этих факторах, она показала соответствие прогнозируемой и реальной частоты новых событий (7,1%), тогда как шкалы Фрамингема и SCORE2 не смогли распознать контекст лечения и спрогнозировали среднепопуляционный сердечно-сосудистый исход. Кроме того, шкалы Фрамингема/SCORE2, так и шкала Мейо не учитывают эффект конкурирующих рисков (смерть от прогрессии опухоли), что особенно важно в онкологической популяции, где выживаемость может не достигать 10-летнего горизонта прогнозирования [74, 81]. Это приводит к завышению прогнозируемого риска. ШПК не имеет данного ограничения.

Хотя шкала Мейо разработана для онкологической популяции, она также смещает большинство пациентов (64,2%) в группы среднего и высокого риска. Например, в исследовании JEJ Jacobs et al (2022) показано, что шкала Mayo плохо предсказывала кардиотоксичность терапии: площадь под ROC-кривой составила всего 0,654 [171]. Объяснением этому является факт, что шкала Мейо оперирует статичными исходными характеристиками (возраст, артериальная гипертензия, исходная фракция выброса) и не учитывает их динамику при проведении терапии [80]. Поскольку кардиотоксичность является процессом, развивающимся во времени, это принципиально ограничивает прогностическую ценность шкалы Мейо в условиях рутинной клинической практики и объясняет завышение риска кардиотоксичности.

Выявленные отличия стратификации сердечно-сосудистого риска по ШПК от традиционных шкал позволяют рассматривать ее в качестве ситуационно-специфического инструмента. Она обеспечивает клинически значимую стратификацию, исключает гипердиагностику, позволяет выделить пациентов, не требующих активного кардиоваскулярного вмешательства. ШПК дает возможность идентифицировать группу высокого риска, в которой

прогнозируемая частота кардиологических событий значительно превышает общую частоту осложнений в когорте, что подтверждает дискриминационную способность шкалы.

4.2 Клинико-лабораторные сопоставления пациентов различных групп сердечно-сосудистого риска в соответствии с разработанной шкалой

В соответствии с разработанной ШРК у большинства пациентов риск был оценен как низкий – 189 человек (61,0%), средний риск имели 98 (31,6%) пациентов, высокий – 23 (7,4%) пациента. В этих группах зарегистрировано 5, 8 и 9 новых сердечно-сосудистых событий соответственно. Частота событий составила 2,6% в группе низкого риска, 8,2% – в группе среднего риска и 39,1% – в группе высокого риска, т.е. разница в частоте событий между группой низкого и высокого риска достигла 15 раз.

Проанализированы основные клинико-анамнестические характеристики пациентов, вошедших в состав каждой группы, с использованием критерия хи-квадрат и попарных сравнений с поправкой Бонферрони (α корр. = 0,0167 для 3 попарных сравнений). Выявлены закономерные различия между группами по факторам, вошедшим в прогностическую шкалу, а также некоторым другим. Результаты представлены в Таблице 16.

Таблица 16 – Характеристика пациентов, включенных в состав групп с различным риском кардиологических событий

Признак	Группа низкого риска n= 189, %	Группа среднего риска n=98, %	Группа высокого риска n=23, %
	1	2	3
Возраст:			
До 60 лет	68 (36,0%)	17 (17,3%)* ¹⁻²	4 (17,4%)
61-70 лет	80 (42,3%)	41 (41,8%)	11 (47,8%)
Старше 70 лет	41 (21,7%)	40 (40,8%)* ¹⁻²	8 (34,8%)

Продолжение Таблицы 16

Исходная сердечно-сосудистая патология:			
–артериальная гипертензия	57 (30,2%)	60 (61,2%)* ¹⁻²	23 (100%)* ^{1-2,2-3}
–сосудистые катастрофы	9 (4,8%)	8 (8,2%)	14 (60,9%)* ^{1-2,2-3}
–нарушения ритма	6 (3,2%)	6 (6,1%)	6 (26,1%)* ^{1-2,2-3}
Сахарный диабет	37 (19,5%)	30 (30,6%)* ¹⁻²	14 (60,9%)* ^{1-2,2-3}
Новые события	5 (2,6%)	8 (8,2%)	9 (39,1%)* ^{1-2,2-3}
Курение:			
– курит	28 (14,8%)	22 (22,4%)	10 (43,5%)* ¹⁻³
– не курит	161 (85,2%)	76 (77,6%)	13 (56,5%)
Стадия опухоли:			
I стадия	30 (15,9%)	10 (10,2%)	3 (13,0%)
II стадия	50 (26,5%)	18 (18,4%)	4 (17,4%)
III стадия	65 (34,4%)	38 (38,8%)	13 (56,5%)
IV стадия	44 (23,3%)	32 (32,7%)	3 (13,0%)
Локализация опухоли:			
женские половые органы+молочная железа	54 (28,6%)	14 (14,3%)	4 (17,4%)
желудочно-кишечный тракт	90 (47,6%)	43 (43,9%)	12 (52,2%)
опухоли головы-шеи	28 (14,8%)	12 (12,2%)	3 (13,0%)
рак легкого	2 (1,1%)	2 (2,0%)	4 (17,4%)* ^{1-3,2-3}
урологические опухоли	11 (5,8%)	10 (10,2%)	0
Лучевая терапия левой грудной клетки	2 (1,1%)	2 (2,0%)	5 (21,7%)* ^{1-3,2-3}
Противоопухолевая терапия:			
Антрациклины	30 (15,9%)	21 (21,4%)	0
Препараты платины	106 (56,1%)	58 (59,2%)	10 (43,5%)
Антиметаболиты	102 (54,0%)	51 (52,0%)	2 (8,7%)* ^{1-3,2-3}
Таргетная терапия	48 (25,4%)	30 (30,6%)	15 (65,2%)* ^{1-3,2-3}
Иммуноонкологические препараты	8 (4,2%)	6 (6,1%)	6 (26,1%)* ^{1-3,2-3}
Примечание: *– различия статистически значимы между группами больных с разным риском кардиотоксичности с учетом поправки Бонферрони ($p<0,0167$). Опухоли 21 пациента не рассматривались при анализе локализаций новообразований ввиду гетерогенности видов карцином и формирования малочисленных подгрупп при их дифференцировке.			

Между группами выявлены закономерные статистически значимые различия по возрастному составу ($\chi^2=23,6$, $p<0,001$). В исследовании [165] также выявлена более высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в группе онкологических больных старше 65 лет. По данным [172] у пациентов с

новообразованиями различных локализаций, риск выявления артериальной гипертензии на фоне противоопухолевой терапии повышается с возрастом и наиболее высок после 70 лет. Возраст в качестве фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и опухолевых процессов рассматривался и в работе [173]. Различия по возрасту между группой высокого риска (3 группа) и группами низкого ($p=0,035$; $p_{\text{скадр}}=0,105$) и среднего риска ($p=0,78$; $p_{\text{скадр}}>0,99$) при применении поправки Бонферрони были незначимы, что может быть обусловлено недостаточным объемом выборки пациентов в 3 группе.

Артериальная гипертензия не вошла в число независимых предикторов и, соответственно, разработанную прогностическую шкалу, вероятнее всего – в связи с широкой распространенностью этого фактора во всей когорте, а также в связи с относительно небольшой долей пациентов, получавших антрациклины и/или трастузумаб, для которых АГ является установленным фактором риска кардиотоксичности. Вместе с тем, частота артериальной гипертензии была в 3,3 раза выше ($p<0,001$; $p_{\text{скадр}}<0,003$) в 3 группе, чем в 1 группе и в 1,6 раза выше ($p=0,001$; $p_{\text{скадр}}<0,003$), чем в группе среднего риска. Во 2 группе число случаев артериальной гипертензии оказалось в 2 раза больше ($p<0,001$; $p_{\text{скадр}}<0,003$), чем в когорте низкого риска. Повышение риска кардиотоксичности при наличии в анамнезе артериальной гипертензии отмечено в работе [174], а также подтверждено в нескольких экспериментальных исследованиях [175, 176]. Предполагают, что синергическое воздействие избыточной продукции активных форм кислорода, цитостатиков и артериальной гипертензии на ренин-ангиотензиновую систему может быть важным потенциальным механизмом повышенного риска кардиотоксичности [177].

Наличие сердечно-сосудистой патологии в анамнезе закономерно вносило наиболее значимые различия между группами. Частота сосудистых катастроф (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) была выше ($p<0,001$; $p_{\text{скадр}}<0,003$) в когорте 3 по сравнению с группой низкого и среднего риска, и не отличалась в 1 и 2 группах ($p=0,263$). В исследовании [178] частота выявления инфарктов и инсультов также значимо возрастала в группах высокого и очень высокого риска [179]. Следует отметить, что в соответствии с современными рекомендациями, ССЗ в анамнезе являются единственным

установленным фактором риска кардиотоксичности таких препаратов как фторпиримидины, которые применялись у большинства пациентов в нашей когорте.

В сравниваемых группах значительно различалось количество случаев сахарного диабета ($\chi^2=20,76$; $p<0,001$). Число больных с диабетом в группе низкого риска было в 3,1 раза меньше ($p<0,001$; $p_{\text{скорр}}<0,003$), а в группе среднего риска – в 1,8 раза меньше ($p=0,017$; $p_{\text{скорр}}=0,05$), чем в когорте высокого риска. Попарные сравнения подтвердили достоверное увеличение частоты встречаемости диабета и при переходе от низкой степени риска к средней ($p=0,01$; $p_{\text{скорр}}=0,03$). Согласно проведенным исследованиям, повреждения сердца, вызванные диабетом, также могут способствовать развитию кардиотоксичности. Показано, что у мышей с сахарным диабетом риск кардиотоксичности после инъекции доксорубина выше, чем у здоровых животных [180]. По-видимому, у больных диабетом повышенный окислительный стресс в кардиомиоцитах может синергически взаимодействовать с цитостатиками, усугубляя повреждение сердца [181].

Распространённость курения также значительно различалась между группами (общий $\chi^2=11,7$; $p=0,003$). Однако после применения поправки Бонферрони значимое различие сохранилось только между когортами низкого и высокого риска (в 2,9 раза, $p<0,001$; $p_{\text{скорр}}=0,0006$) с преобладанием количества курящих в 3 группе, но было незначимо при сравнении когорт низкого и среднего ($p=0,10$; $p_{\text{скорр}}=0,30$) и среднего и высокого риска ($p=0,033$; $p_{\text{скорр}}=0,099$). В ранее проведенных исследованиях показано, что воздействие сигаретного дыма на кардиомиоциты, обработанные цитостатиками, приводило к увеличению концентрации соединений, связанных с атрофией сердечной мышцы [182]. В метаанализе [174] также подтверждена связь между курением и кардиотоксичностью, вызванной антрациклинами.

Стадия опухолевого процесса различалась между группами ($\chi^2=13,2$; $p=0,04$), однако при попарных сравнениях с поправкой Бонферрони ни одна из пар не достигла статистической значимости. При этом наблюдалась тенденция к преобладанию в группе высокого III стадии заболевания, в группе среднего риска

– IV, а в группе низкого риска – I–II. Полученные данные не противоречат результатам LASSO-анализа, поскольку LASSO-регрессия, в отличие от попарных сравнений, учитывает порядковый характер переменной и её вклад в общую прогностическую способность модели, а не основывается на пороговых значениях р-критерия. Таким образом, стадия опухолевого процесса сохраняет свою прогностическую значимость в рамках разработанной шкалы.

При анализе локализации первичной опухоли статистически значимые различия с поправкой Бонферрони выявлены только для рака лёгкого ($\chi^2=21,66$; $p<0,001$). Доля пациентов с данной локализацией была достоверно выше в группе высокого риска по сравнению с 1 ($p<0,001$; $p_{\text{скадр}}<0,003$) и 2 ($p=0,002$; $p_{\text{скадр}}=0,006$) когортами. Согласно обзору [183], у больных раком легкого отмечается самая высокая распространенность уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний и самый высокий риск кардио-васкулярных событий после постановки диагноза, что, по-видимому, связано с общими факторами риска, особенно курением и социально-экономическими факторами, а также общими биологическими механизмами, включая хроническое воспаление и окислительный стресс. Различий по частоте встречаемости рака легкого между группами низкого и среднего риска не обнаружено. В отношении частоты наблюдений рака женских половых органов и молочной железы ($p=0,0196$; $p_{\text{скадр}}>0,05$), опухолей желудочно-кишечного тракта ($p=0,73$), головы и шеи ($p=0,83$) и урологических новообразований ($p=0,144$) статистически значимых межгрупповых различий не выявлено.

Частота назначения лучевой терапии на левую половину грудной клетки в обследуемых группах была различна ($\chi^2 = 30,46$; $p < 0,001$). При попарном сравнении с поправкой Бонферрони ($\alpha_{\text{скадр}} = 0,0167$ для 3 сравнений) различия между группой 1 и 3 ($p < 0,001$; $p_{\text{скадр}} < 0,003$) и между группой 2 и 3 ($p < 0,001$; $p_{\text{скадр}} < 0,003$) сохраняли статистическую значимость. Различия между когортами 1 и 2 риска были недостоверны ($p = 0,62$; $p_{\text{скадр}} = 1,86$). Несмотря на то, что лучевая терапия на левую половину грудной клетки является независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [184], её более высокая частота

в группе высокого риска по сравнению с группами низкого и среднего риска не является противоречием. Это объясняется тем, что данный метод лечения назначался по онкологическим показаниям (преимущественно при РМЖ и раке лёгкого) и часто сочетался с другими кардиотоксичными факторами – пожилым возрастом, сопутствующей сердечно-сосудистой патологией и агрессивными режимами химиотерапии [11]. Таким образом, наблюдаемое распределение отражает кумулятивный эффект множественных факторов риска, заложенных в разработанную шкалу, и подтверждает её прогностическую ценность.

В группе высокого риска онкологи реже назначали антиметаболиты (в 6 раз, чем в когортах низкого и среднего риска, $p < 0,001$; $p_{\text{сморр}} = 0,0006$). Значительно чаще в этой группе использовались таргетные (в 2,6 и 2,1 раза соответственно, $p < 0,001$; $p_{\text{сморр}} = 0,0013$) и иммуноонкологические препараты (в 6,2 и 4,3 раза соответственно, $p < 0,001$; $p_{\text{сморр}} < 0,003$). Вероятно, подобный выбор отражает клиническую настороженность и связан со стремлением докторов снизить сердечно-сосудистую токсичность терапии без потери эффективности у пациентов 3 группы, идентифицированных на основании клинических и связанных с лечением факторов риска. В имеющихся публикациях подчеркивается необходимость учитывать риск кардиотоксичности перед назначением терапии [3, 165, 185, 186]. По частоте назначения препаратов платины значимых различий не выявлено ($p = 0,394$). Следует отметить, что антрациклины не применялись ни одному пациенту группы высокого риска. Между группами низкого и среднего риска различий по частоте использования ни одного из классов препаратов не обнаружено.

Выполнена оценка объективных, лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с разным исходным риском кардиотоксичности до и после проведения противоопухолевого лечения (Таблица 17). Исходно частота сердечных сокращений (ЧСС) была достоверно выше в 3 группе по сравнению с группой низкого ($p < 0,001$) и среднего риска ($p = 0,004$). Между 1 и 2 группами до начала терапии различия не выявлены. По данным Y Wang et al (2025), повышенная ЧСС является значимым предиктором развития кардиотоксичности у

онкологических пациентов [187]. После терапии ЧСС имела тенденцию к увеличению. При этом межгрупповые различия сохранились и были значимы между 1 и 3 ($p<0,001$), 2 и 3 ($p=0,002$), а также появлялись различия между 1 и 2 группами ($p=0,001$), что, по-видимому, связано с токсичностью цитостатиков (Таблица 17).

Таблица 17 – Результаты объективного, лабораторного и инструментального обследования больных с разным риском кардиотоксичности

Показатель	Время взятия анализа	Группа низкого риска (n= 189), %	Группа среднего риска (n=98), %	Группа высокого риска (n=23), %
		1	2	3
Частота сердечных сокращений в 1 минуту	До лечения	74,5 ± 8,0	76,0 ± 8,5	82,0 ± 9,0 ^{*1-3,2-3}
	После лечения	78,0 ± 9,0	82,0±10,0 ^{*1-2}	90,0± 11,0 ^{*1-3,2-3}
Систолическое АД, мм.рт.ст.	До лечения	136,0 ± 15,0	140,0 ± 16,0	148,0± 18,0 ^{*1-3}
	После лечения	134,0 ± 16,0	138,0 ± 17,0	150,0± 8,0 ^{*1-3, 2-3}
Диастолическое АД, мм.рт.ст.	До лечения	84,0± 10,0	86,0 ± 11,0	90,0 ± 12,0
	После лечения	83,0 ± 11,0	85,0 ± 12,0	92,0 ± 13,0 ^{*1-3}
Повышение уровня холестерина	До лечения	40 (21,2%)	38 (38,8%) ^{*1-2}	19 (82,6%) ^{*1-3,2-3}
	После лечения	51 (27,0%)	58 (59,2%) ^{*1-2}	23 (100%) ^{*1-3,2-3}
Наличие любых отклонений на ЭКГ	До лечения	66 (34,9%)	61 (62,2%) ^{*1-2}	21 (91,3%) ^{*1-3,2-3}
	После лечения	85 (45,0%)	79 (80,6%) ^{*1-2}	23 (100%) ^{*1-3}
ФВЛЖ > 55%, n (%)	До лечения	175 (92,6%)	83 (84,7%)	14 (60,9%) ^{*1-3}
	После лечения	175 (92,6%)	80 (81,6%) ^{*1-2}	9 (39,1%) ^{*1-3,2-3}
ФВЛЖ 41–50%, n (%)	До лечения	13 (6,9%)	14 (14,3%)	7 (30,4%) ^{*1-3}
	После лечения	12 (6,3%)	16 (16,3%)	9 (39,1%) ^{*1-3,2-3}
ФВЛЖ < 40%	До лечения	1 (0,5%)	1 (1,0%)	2 (8,7%) ^{*1-3}
	После лечения	2 (1,1%)	2 (2,0%)	4 (17,4%) ^{*1-3,2-3}
Примечание: * – различия статистически значимы между группами с разным риском кардиотоксичности с учетом поправки Бонферрони ($p<0,0167$ для 3 попарных сравнений).				

Сходные данные представлены в исследовании [188], показавшем, что в группе высокого риска кардиотоксичности после 2 и 4 циклов химиотерапии наблюдалось значительное большее увеличение средней ЧСС по сравнению с группой низкого риска ($p < 0,01$).

Систолическое артериальное давление (САД) исходно было выше в группе высокого риска по сравнению с группой низкого ($p=0,003$; $p_{\text{сморр}}=0,009$). Согласно исследованию [178], повышенное САД является одним из критериев, который переводит пациента в более высокую категорию риска. Различия между 2 и 3 ($p=0,048$; $p_{\text{сморр}}=0,144$), 1 и 2 группами ($p=0,06$; $p_{\text{сморр}}=0,18$) не достигли скорректированного уровня значимости. После лечения различия САД сохранялись между группой высокого и низкого риска ($p<0,001$) и появлялись между группой высокого и среднего риска ($p=0,001$; $p_{\text{сморр}}=0,003$), но между 1 и 2 группами после лечения различия не выявлены ($p=0,06$; $p_{\text{сморр}}=0,18$).

Диастолическое артериальное давление (ДАД) исходно между группами не отличалось. После лечения различия 1 и 3 групп стали статистически значимы ($p=0,001$; $p_{\text{сморр}}=0,003$), но различия 3 и 2 групп не достигли скорректированного уровня значимости ($p=0,01$; $p_{\text{сморр}}=0,03$). Диастолическая гипертензия ассоциирована с повышением сердечно-сосудистого риска, сопоставимым с изолированной систолической гипертензией [187], что обосновывает стратификацию онкологических больных по уровню ДАД. Повышение исходного САД и/или ДАД значительно увеличивает риск антрациклиновой кардиотоксичности, в связи с чем эти показатели рекомендовано включать в прогностические модели [188, 189]. Различия между показателями ДАД в 1 и 2 группах после лечения также не выявлены ($p=0,22$).

При выполнении попарного сравнения выборок до лечения выявлены статистически значимые различия по числу случаев гиперхолестеринемии между группами низкого и среднего ($\chi^2 = 9,99$; $p = 0,0016$), низкого и высокого ($\chi^2 = 38,53$; $p < 0,00001$), среднего и высокого ($\chi^2 = 14,50$; $p = 0,00014$) риска. После проведения терапии различия между выборками сохранялись и оставались статистически значимыми после поправки Бонферрони ($p_{\text{сморр}} < 0,003$).

Внутригрупповой анализ показал значимое увеличение частоты дислипидемии после лечения в группах низкого и среднего риска ($p_{\text{сморр}} < 0,003$), что свидетельствовало об ухудшении липидного статуса после курсов лекарственной терапии. В группе высокого риска увеличение не достигло статистической значимости после поправки ($p = 0,03$; $p_{\text{сморр}} = 0,09$), что, вероятно, связано с малым объёмом выборки и исходно высокой частотой нарушений. Полученные результаты соответствуют исследованиям других авторов, отмечавших нарушения липидного обмена после химиотерапии, особенно в группах с наличием в анамнезе кардиоваскулярной патологии [130, 133, 134, 135, 136, 137].

При оценке частоты любых отклонений на ЭКГ до начала терапии выявлены статистически значимые различия между всеми тремя группами риска. В группе высокого риска отклонения на ЭКГ регистрировались чаще, чем во 2 (в 1,5 раза, $p = 0,005$; $p_{\text{сморр}} = 0,015$) и 1 когортах (в 2,6 раза, $p < 0,001$; $p_{\text{сморр}} < 0,001$). Различия между группами среднего и низкого риска также были значимы (в 1,8 раза, $p < 0,001$; $p_{\text{сморр}} < 0,001$). По данным [190] исходные ЭКГ-маркеры (электрическая ось, длительность R в отведении II, депрессия ST, вольтаж Соколова–Лайона) являются независимыми предикторами сердечно-сосудистой дисфункции, ассоциированной с противоопухолевой терапией и значимо улучшают прогностическую ценность клинических моделей, что обосновывает необходимость включения ЭКГ-скрининга в алгоритмы стратификации риска перед началом кардиотоксичной терапии. После лечения межгрупповые различия сохранились между группами 1 и 3 (в 2,2 раза, $p < 0,001$; $p_{\text{сморр}} < 0,001$), 1 и 2 (в 1,8 раза, $p < 0,001$; $p_{\text{сморр}} < 0,001$). Это подтверждает общую дискриминационную способность шкалы и указывает на то, что основной вклад в межгрупповую вариабельность вносит именно когорта низкого риска, остающаяся стабильной на фоне лечения. Различия между группами 2 и 3 после лечения не имели статистической значимости ($p = 0,015$; $p_{\text{сморр}} = 0,045$).

По данным ЭхоКГ доля пациентов с сохранённой фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ $>55\%$) до начала терапии была значимо выше в группе низкого риска по сравнению с группой высокого риска (в 1,5 раза, $\chi^2 = 18,3$; $p < 0,001$).

Различия между группами 1 и 2, а также 2 и 3 были статистически незначимыми ($p = 0,065$ и $p = 0,060$ соответственно, с поправкой Бонферрони). После лечения число пациентов с ФВЛЖ $>55\%$ снизилось во всех группах, однако значимых внутригрупповых изменений зафиксировано не было ($p > 0,05$ во всех группах). Наибольшее снижение доли больных с ФВЛЖ $>55\%$ после проведения противоопухолевой терапии наблюдалось в группе высокого риска: различия с группой низкого риска составили в 2,4 раза ($\chi^2 = 43,9$; $p < 0,001$), с группой среднего риска – в 2,1 раза ($\chi^2 = 19,7$; $p < 0,001$). Различия между группами 1 и 2 также были значимыми ($\chi^2 = 7,3$; $p = 0,007$; $p_{\text{скадр}} = 0,021$).

Среди пациентов с ФВЛЖ 41–54% до лечения при попарных сравнениях с поправкой Бонферрони выявлены достоверные различия только между 1 и 3 группами ($\chi^2 = 11,29$; $p < 0,001$; $p_{\text{скадр}} < 0,003$). Различия между 1 и 2 ($\chi^2 = 4,23$; $p = 0,040$; $p_{\text{скадр}} = 0,120$) и 2 и 3 ($\chi^2 = 3,05$; $p = 0,081$; $p_{\text{скадр}} = 0,243$) были статистически незначимы. В группе низкого риска число пациентов с ФВЛЖ 41–54% после лечения практически не изменилось ($p > 0,05$). В группе среднего и высокого риска отмечена тенденция к увеличению доли таких больных, однако изменения не достигли статистической значимости ($p = 0,687$ и $p = 0,125$ соответственно). После лечения доля пациентов с ФВЛЖ 41–54% во 2 группе оказалась в 2,6 раза выше, чем в 1-й группе ($\chi^2 = 5,98$; $p = 0,014$; $p_{\text{скадр}} = 0,042$). В 3-й группе количество больных со сниженной ФВЛЖ также было значимо выше, чем в 1 (в 6,2 раза, $\chi^2 = 31,52$; $p < 0,001$; $p_{\text{скадр}} < 0,003$) и во 2 когортах (в 2,4 раза, $\chi^2 = 10,06$; $p = 0,002$; $p_{\text{скадр}} = 0,006$). Полученные данные свидетельствуют о негативном влиянии химиотерапии на сократительную функцию миокарда, оцениваемую по ФВЛЖ, и соответствуют данным других исследователей [4, 154]. Наблюдаемые нарушения носят кумулятивный и дозозависимый характер и в большей степени затрагивают пациентов с исходно высоким риском.

Подтверждением этого явились изменения количества больных с ФВЛЖ $<40\%$. Если до лечения различия между группами были статистически незначимы, то после лечения доля больных с ФВЛЖ $<40\%$ преобладала в группе высокого

риска по сравнению с группой низкого риска (в 15,8 раза, $p = 0,0016$; $p_{\text{скадр}} = 0,0048$). Различия между 1 и 2 группами (в 1,8 раза, $p = 0,174$; $p_{\text{скадр}} = 0,522$) и 2 и 3 группами (в 8,7 раза, $p = 0,040$; $p_{\text{скадр}} = 0,120$) были статистически незначимы. Внутригрупповая динамика на фоне терапии не достигла статистической значимости ни в одной из групп ($p > 0,05$).

Проведенные исследования показали, что при исходном обследовании пациентов с разным риском кардиотоксичности выявлены статистически значимые межгрупповые различия по большинству анализируемых показателей, что согласуется с клиническо-анамнестическими данными. Полученные результаты подтверждают внутреннюю согласованность шкалы и её прогностическую значимость.

4.3 Результаты лечения больных с различным риском кардиотоксичности

4.3.1 Ближайшие результаты противоопухолевой терапии

Проанализированы непосредственные результаты лечения пациентов с разным риском кардиотоксичности а также выживаемость и сердечно-сосудистые осложнения, наблюдаемые в течение года (Таблица 18).

Таблица 18 – Клинические исходы у пациентов с разным уровнем риска кардиотоксичности

Показатель	Низкий риск, n=189, (%)	Средний риск, n=98, (%)	Высокий риск, n=23, (%)
	1	2	3
Противоопухолевая терапия завершена полностью	186 (98,4%)	95 (96,9%)	22 (95,7%)
Противоопухолевая терапия не завершена	3 (1,6%)	3 (3,1%)	1 (4,3%)
Количество выживших в течение 12 месяцев	187 (98,9%)	95 (96,9%)	20 (87,0%)
Количество умерших в течение 12 месяцев	2 (1,1%)	3 (3,1%)	3 (13,0%)

Продолжение Таблицы 18

Причина смерти:			
-прогрессия опухоли	2(1,1%)	2 (2,0%)	2 (8,7%)
-сердечно-сосудистое заболевание:			
инфаркт миокарда	0	1 (1,0%)	0
ишемический инсульт	0	0	1 (4,3%)

Частота завершения курсов противоопухолевой терапии статистически значимо не различалась в группах с различным уровнем риска кардиотоксичности ($p>0,05$), во всех когортах пациентам в большинстве наблюдений удалось закончить запланированное лечение. Общая завершаемость химиотерапии по всей выборке составила 97,7% (303/310). Сходные результаты были получены в работе [192], где после оптимизации кардиотропной терапии 88% пациентов успешно завершили все запланированные курсы лечения.

Не выявлено статистически значимых различий между группами и по количеству больных, у которых противоопухолевая терапия не была завершена. Среди пациентов с вновь возникшими сердечно-сосудистыми событиями (22 человека) ни один не прекратил лечение преждевременно из-за кардиотоксичности. Однако вероятность незавершенности терапии в процентном отношении имела тенденцию к повышению среди лиц в группе с высоким риском кардиотоксичности ($p>0,05$). Эти данные согласуются с результатами исследования [193], в котором частота прерывания лечения из-за осложнений составила 10,5%, а кардиоваскулярные НЯ были выявлены в 6,2% случаев.

При сравнении показателей двенадцатимесячной выживаемости между группами 1 и 2 ($\chi^2 = 0,38$, $p = 0,538$; критерий Фишера $p = 0,677$; $p_скорр = 0,677$), 1 и 3 ($\chi^2 = 4,12$, $p = 0,042$; критерий Фишера $p = 0,053$; $p_скорр = 0,159$), 2 и 3 ($\chi^2 = 2,43$, $p = 0,119$; критерий Фишера $p = 0,158$; $p_скорр = 0,474$) различия статистически незначимы. Но в группе высокого риска наблюдалась тенденция к снижению выживаемости в течение 12 месяцев, по сравнению с группами низкого

и умеренного риска. Повышенную смертность пациентов при отягощенном сердечно-сосудистом анамнезе отмечали и другие авторы [94].

Анализ количества умерших больных при попарном сравнении групп с использованием точного критерия Фишера показал отсутствие статистически значимых различий 1 и 2 когорт ($p = 0,345$; $p_{\text{сморр}} = 0,345$). Группы 1 и 3 статистически значимо отличались по этому показателю ($p = 0,019$), но использование поправки Бонферрони ($\alpha_{\text{сморр}} = 0,0167$ для 3 попарных сравнений) не позволило признать различия достоверными, возможно, вследствие ограниченной численности когорты пациентов с высоким риском кардиотоксичности. Когорты 2 и 3 также не различались ($p = 0,135$). Однако вероятность гибели больного в течение 12 месяцев после лечения была выше, если пациент входил в группу высокого риска кардиотоксичности, по сравнению с группой низкого риска (в 11,8 раз) и среднего риска (в 4,2 раза) [30]. Эти данные близки к результатам работы [192], в которой в которой более высокая смертность также ассоциировалась с высоким риском кардиотоксичности.

Среди причин смерти больных в течение 12 месяцев наблюдения на первом месте по частоте во всех группах были случаи прогрессирования заболевания. Но в группах умеренного и высокого риска зарегистрированы также сердечно-сосудистые причины смерти, которые не были выявлены у лиц с низким риском кардиологической токсичности, что косвенно подтверждает валидность ШРК как прогностического инструмента для неблагоприятных кардиоваскулярных исходов у пациентов, получающих химиотерапию.

Таким образом, несмотря на отсутствие статистически значимых различий после использования поправки Бонферрони, что связано с ограниченным объёмом выборки с высоким риском кардиотоксичности и малым числом неблагоприятных исходов во всех группах больных, выявленные клинические тенденции указывают на прогностическую ценность шкалы в отношении общей выживаемости и специфической сердечно-сосудистой летальности пациентов [194].

4.3.2 Отдаленные результаты противоопухолевой терапии

Последующее наблюдение за пациентами до 60 месяцев (среднее время наблюдения – $40 \pm 8,3$ месяца) показало, что общая выживаемость, оцененная с использованием метода Каплана–Мейера, статистически значимо различалась в группах с разным уровнем кардиологического риска (лог-ранговый тест: $\chi^2 = 28,4$; $p < 0,0001$) (Рисунок 14). Попарные сравнения с поправкой Бонферрони ($\alpha = 0,0167$ для 3 попарных сравнений) выявили, что общая выживаемость в группе низкого риска была значимо выше, чем в группе среднего ($p = 0,005$; $p_{\text{сморр}} = 0,015$) и высокого риска ($p < 0,0001$; $p_{\text{сморр}} < 0,0001$).

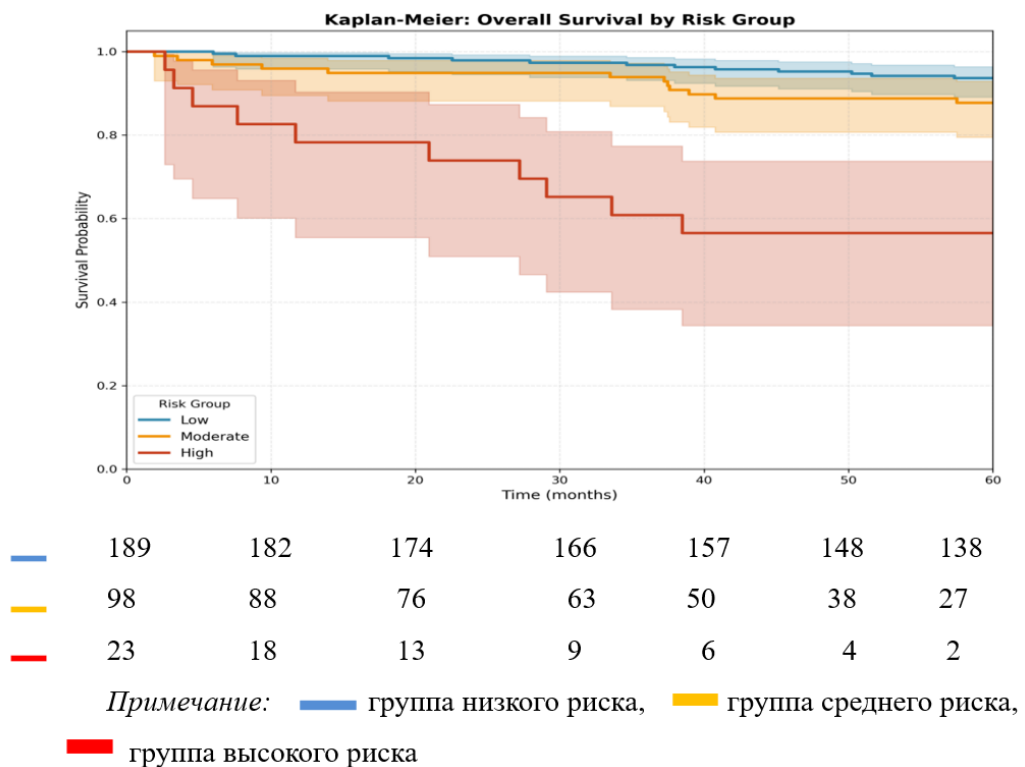


Рисунок 14 – Общая выживаемость пациентов с разным риском кардиотоксичности

Различия между группами 2 и 3 также достигли скорректированного уровня значимости ($p = 0,001$; $p_{\text{сморр}} = 0,003$). Медиана общей выживаемости в группе низкого риска не достигнута (более 24 месяцев), в группе среднего риска – 18,2 месяца, в группе высокого риска – 10,5 месяца.

Между тремя группами риска также обнаружены статистически значимые различия (лог-ранговый тест: $\chi^2 = 22,3$; $p < 0,001$) при анализе выживаемости без прогрессирования с использованием метода Каплана–Мейера (Рисунок 15).

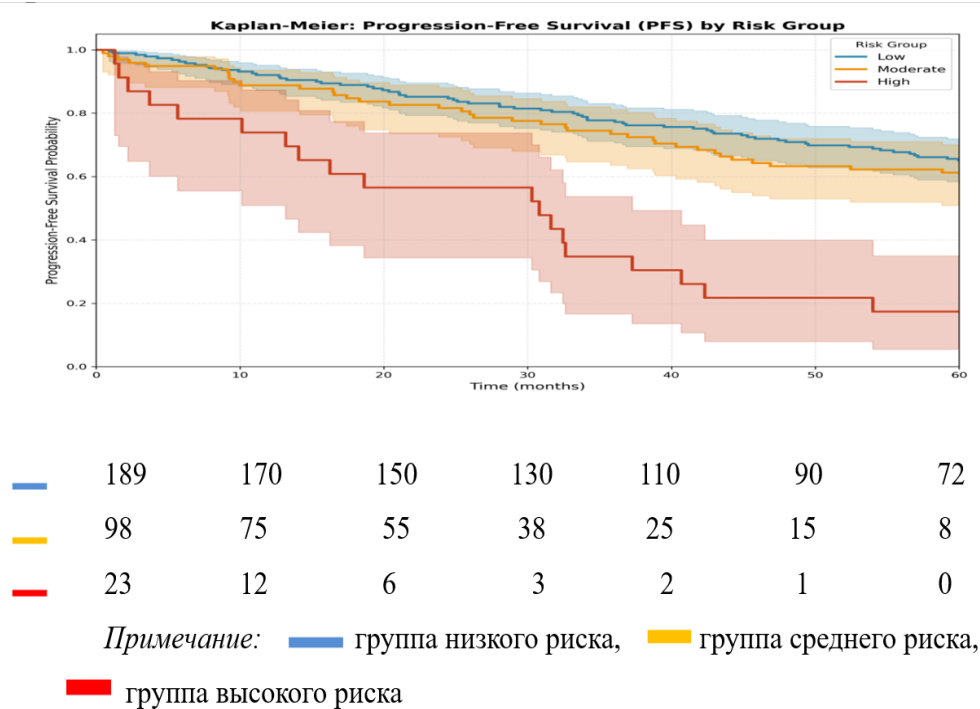


Рисунок 15 – Выживаемость без прогрессирования у пациентов с разным риском кардиотоксичности

Попарные сравнения с поправкой Бонферрони ($\alpha = 0,0167$ для 3 попарных сравнений) показали, что выживаемость без прогрессирования в группе низкого риска значимо выше, чем в группе среднего ($p = 0,004$; $p_{\text{скорр}} = 0,012$) и высокого риска ($p < 0,001$; $p_{\text{скорр}} < 0,001$). Различия между группами среднего и высокого риска также достигли скорректированного уровня значимости ($p = 0,002$; $p_{\text{скорр}} = 0,006$).

По данным [195] появление кардиотоксичности ассоциировано с низкой выживаемостью больных. Согласно исследованию [196], наличие в анамнезе сопутствующих кардиометаболических или кардиоваскулярных заболеваний связано с повышенной смертностью онкологических пациентов. Напротив, E. C. Guerra et al. (2025) не выявили статистически значимых различий в выживаемости

между группами риска по шкале HFA-ICOS, что, возможно, обусловлено ограниченной прогностической способностью этого инструмента для кардиологических событий при химиотерапии рака молочной железы [197]. В другом исследовании [198] показано, что у пациентов с умеренным и высоким кардиологическим риском по шкале HFA-ICOS наблюдалась более высокая смертность, связанная с индукционной терапией лимфобластного лейкоза, а общая выживаемость была выше в группе низкого риска. Вероятно, прогностическое влияние кардиотоксичности на онкологические исходы варьирует в зависимости от типа опухоли и схемы лечения [195]. Некоторую роль в получении результатов может играть инструмент, используемый для выявления кардиотоксичности.

Выявленные градиенты общей и беспрогрессивной выживаемости подтверждают прогностическую ценность разработанной шкалы стратификации риска кардиологических событий. Результаты показывают достоверно менее благоприятный отдаленный прогноз в группе высокого риска кардиотоксичности по сравнению с другими группами пациентов, что обосновывает необходимость раннего выделения таких больных для проведения более интенсивного мониторинга и кардиопротективной терапии.

4.4 Особенности лечения в зависимости от группы сердечно-сосудистого риска

4.4.1 Частота незавершенности противоопухолевой терапии

Проведен анализ причин незавершенности запланированной противоопухолевой терапии у больных, включенных в исследование (Таблица 19). Всего наблюдалось 7 таких случаев (7/310 – 2,3%).

Таблица 19 – Причины незавершенности противоопухолевой у больных, включенных в исследование

Причина незавершенности	Количество пациентов, n=7 (%)	Доля пациентов с незавершенной химиотерапией, n= 310, %
Токсичность (в том числе кардиальная)	5 (71,4%)	5 (1,6%)
Обморок неясной этиологии	1 (14,3%)	1 (0,3%)
Смерть больного	1 (14,3%)	1 (0,3%)

Ведущей причиной явилось развитие непереносимой токсичности лечения, включая кардиальную, которая была выявлена в 4 раза чаще, чем любые другие осложнения. Иные причины незавершенности противоопухолевого лечения встречались с одинаковой частотой. Ввиду малого числа событий статистический анализ не показал достоверных различий между частотами причин, однако наиболее частое выявление токсичности лечения указывает на необходимость мониторинга безопасности противоопухолевой терапии, особенно у пациентов с исходно высоким риском кардиотоксичности.

4.4.2 Применение кардиотропной терапии

Учитывая весомый вклад непереносимой токсичности в результаты лечения, нами проанализированы особенности назначения кардиотропной терапии у больных, относящихся к разным группам кардиологического риска (Таблица 20). До начала противоопухолевой терапии частота применения кардиотропных препаратов была в 5 раз выше в группе высокого риска по сравнению с группой низкого ($\chi^2 = 14,2$; $p < 0,001$; $p_{\text{сморр}} < 0,001$) и в 1,6 раза выше по сравнению с группой среднего риска ($\chi^2 = 9,1$; $p = 0,002$; $p_{\text{сморр}} = 0,006$). Различия между

группами 1 и 2 исходно также были значимы (в 3,2 раза, $\chi^2 = 8,7$; $p < 0,001$; $p_{\text{сморр}} < 0,001$).

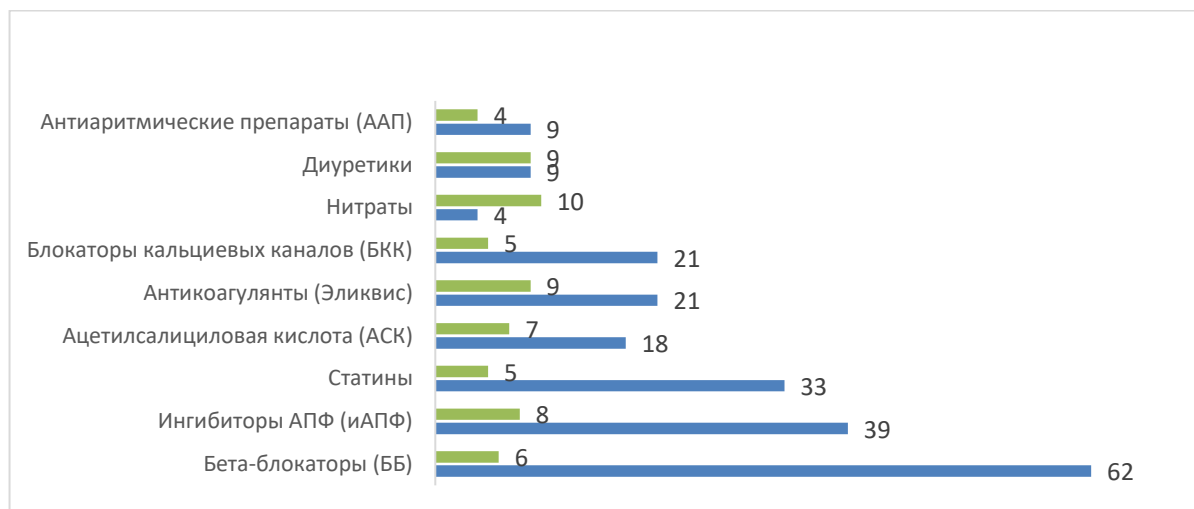
Таблица 20 – Частота использования кардиотропной терапии у больных с разным кардиологическим риском

Показатель	Время взятия анализа	Группа низкого риска (n= 189), %	Группа среднего риска (n=98), %	Группа высокого риска (n=23), %
		1	2	3
Назначение кардиотропных препаратов	До лечения	18 (9,5%)	30 (30,6%)* ¹⁻²	11 (47,8%)* ¹⁻³
	После лечения	28 (14,8%)	45 (45,9%)* ¹⁻²	19 (82,6%)* ^{1-3,2-3}
Примечание: * – различия статистически значимы между группами с разным риском кардиотоксичности (попарно) с учетом поправки Бонферрони ($p < 0,0167$).				

После лечения во всех группах отмечена тенденция к росту частоты назначения кардиопротекторов. Группа высокого риска в 5,6 раза чаще нуждалась в медикаментозной поддержке, чем пациенты с низким риском кардиотоксичности ($\chi^2 = 18,5$; $p < 0,001$; $p_{\text{сморр}} < 0,001$) и в 1,8 раза чаще, чем группа среднего риска ($\chi^2 = 11,3$; $p < 0,001$; $p_{\text{сморр}} < 0,001$), что соответствует клинической практике. Различия между необходимостью применения кардиотропной терапии в группах низкого и среднего риска также были значимы (в 3,1 раза, $\chi^2 = 10,2$; $p < 0,001$; $p_{\text{сморр}} < 0,001$). В работах других исследователей также показано, что кардиотропная поддержка различается в разных группах риска. Так по данным [199] больные раком молочной железы и высоким сердечно-сосудистым риском получали кардиопротективные препараты в 59,6% случаев, а пациентки с более низким риском нуждались в подобной терапии значительно реже ($p < 0,05$). Согласно работе [200] именно пациенты с высоким риском по шкале HFA-ICOS прежде всего нуждаются в назначении кардиопротективной терапии (ингибиторов АПФ, бета-блокаторов, статинов).

Анализ используемой терапии показал, что до назначения противоопухолевого лечения имело место 216 назначений применения кардиотропных препаратов, чаще всего бета-блокаторов (ББ) (18,0%), ИАПФ

(5,3%), а также ацетилсалициловой кислоты (АСК) (9,7%) (Рисунок 17), что соответствовало профилю исходной патологии.



Примечание: ■ до лечения, ■ новое назначение во время лечения.

Рисунок 16 – Частота назначения кардиотропных препаратов пациентам на фоне проведения химиотерапии

Кардиопротективные эффекты этих препаратов обусловлены их основными фармакологическими свойствами [80, 96, 116]. Бета-блокаторы снижают потребность миокарда в кислороде за счет урежения частоты сердечных сокращений. Ингибиторы АПФ оказывают нейрогормональное и сосудорасширяющее действие, а также обладают плеiotропными противовоспалительным и антиоксидантным эффектами. Ацетилсалициловая кислота в низких дозах используется для антиагрегантной терапии при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. В структуре фоновой терапии преобладали препараты с доказанным влиянием на прогноз при сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца (ББ и ИАПФ), что отражает исходно высокую коморбидность пациентов. Действительно, у 49,7% больных, включенных в исследование, диагностирована та или иная кардиологическая патология, а в 11,3% случаев выявлено сочетание кардиоваскулярных заболеваний. Значительно реже назначались блокаторы кальциевых каналов (БКК) (4,6%), нитраты (4,2%), статины (3,2%), антикоагулянты (2,3%) и диуретики (1,9%).

На фоне проведения противоопухолевого лечения дополнительные назначения кардиотропной терапии потребовались в 63 случаях. В структуре новых назначений чаще всего встречались нитраты (15,0%), диуретики и антикоагулянты (по 14,3% каждая группа), ингибиторы АПФ (12,7%) и ББ (9,5%). Значительно реже в структуре новых назначений встречались БКК (3,2%) и статины (4,8%). В качестве нового назначения ни разу не использовалась АСК. Структура новых назначений была обусловлена кардиотоксическими осложнениями, развивающимися при проведении противоопухолевой лекарственной терапии, в том числе новыми кардиологическими событиями, появившимися на фоне лечения. Увеличение числа назначений диуретиков, антикоагулянтов и нитратов на фоне цитостатического воздействия указывало на необходимость купирования вновь возникших острых осложнений – застойной сердечной недостаточности, тромбоэмболических событий и стенокардии/ишемии. Развитие артериальной гипертензии, тахикардии или начальных признаков дисфункции миокарда при проведении химиотерапии служило основанием для подключения нейрогуморальных модуляторов – ИАПФ и ББ.

Отсутствие значимого прироста в назначении ББ и ИАПФ на фоне лечения ($p>0,05$) может быть связано с тем, что эти препараты были максимально задействованы до начала противоопухолевой терапии, и дополнительные назначения требовались только при прогрессировании симптомов. Повышение частоты назначения антикоагулянтов связано с профилактикой тромботических осложнений в группе высокого риска.

4.4.3 Лечебные мероприятия при развитии/ риске кардиотоксичности

Выполнена оценка лечебных мероприятий, предпринятых у пациентов разных групп для коррекции риска развития кардиотоксичности на фоне противоопухолевой терапии. Наиболее часто химиотерапия под наблюдением в

ОРИТ проводилась у пациентов в группе высокого риска, различия с группой низкого (в 31,6 раза, $\chi^2 = 42,18$, $p < 0,001$, $p_{\text{скал}} < 0,001$) и среднего риска (в 17,4 раза, $\chi^2 = 28,95$, $p < 0,001$, $p_{\text{скал}} < 0,001$) после применения поправки Бонферрони были статистически значимы. Полученные данные свидетельствовали о кратном увеличении потребности в интенсивном мониторинге у пациентов, стратифицированных по шкале риска кардиотоксичности в когорту высокого риска (Таблица 21).

Согласно международным клиническим рекомендациям [201] пациенты, отнесенные к категории высокого или очень высокого риска, требуют наиболее интенсивного мониторинга, в том числе необходимости их госпитализации в палаты с возможностью непрерывного наблюдения. В группе 2 госпитализация с помещением пациента в ОРИТ также имела тенденцию к повышению (в 1,8 раза, $\chi^2 = 0,42$, $p = 0,515$, $p_{\text{скал}} = 0,515$), по сравнению с группой низкого риска, однако различия не были значимыми.

Таблица 21 – Структура лечебных интервенций у пациентов с разным риском развития кардиотоксичности

Нестандартная интервенция	Низкий риск, n=189 (%)	Средний риск, n=98 (%)	Высокий риск, n=23 (%)
	1	2	3
Химиотерапия под наблюдением в ОРИТ	2 (1,1%)	2 (2,0%)	8 (34,8%)* ^{1-3, 2-3}
Коррекция дозы химиотерапии	4 (2,1 %)	10 (10,2%)* ¹⁻²	9 (39,1%)* ^{1-3, 2-3}
Изменение схемы лечения	0	2 (2,0%)	6 (26,1%)* ^{1-3, 2-3}
Прекращение химиотерапии	0	0	1 (4,4%)
Перевод в кардиологическое отделение	1 (0,5%)	5 (5,1%)	6 (26,1%)* ^{1-3, 2-3}
Любая дополнительная интервенция	7 (3,7%)	19 (19,4%)* ¹⁻²	23 (100%)* ^{1-3, 2-3}
Примечание: *— различия статистически значимы с учетом поправки Бонферрони ($p < 0,0167$).			

Необходимость коррекции дозы химиотерапии также наблюдалась преимущественно у больных группы 3, по сравнению с альтернативными группами (в 3,8 раза со 2 группой, $\chi^2 = 11,09$, $p = 0,001$, $p_{\text{скал}} = 0,003$; в 18,6

раза с 1 группой, $\chi^2 = 38,47$, $p < 0,001$, $p_{\text{сморр}} < 0,001$). Различия между 1 и 2 группой оказались статистически значимы (в 4,9 раза, $\chi^2 = 8,71$, $p = 0,003$, $p_{\text{сморр}} = 0,009$). С учётом поправки Бонферрони ($\alpha_{\text{сморр}} = 0,0167$) все три попарных сравнения сохраняли статистическую значимость, что подтверждало дозозависимую связь между категорией риска по ШРК и необходимостью редукции доз химиотерапевтических агентов у больных с риском кардиотоксичности. Согласно ранее проведенным исследованиям [202], редукция дозы кардиотоксичного цитостатика, наряду с проведением кардиотропной терапии является одним из основных подходов для кардиотоксичности терапии у пациентов с высоким риском.

Изменение схемы назначенной терапии ни разу не потребовалось в группе 1 ($p < 0,001$ с группой 3), но использовалось у некоторых пациентов в группах 2 и 3, причем в 3 группе количество таких случаев было в 13 раз больше ($\chi^2 = 10,24$, $p < 0,001$, $p_{\text{сморр}} < 0,001$), чем во 2 группе. Полученные данные указывали, что необходимость смены терапевтической схемы возникает преимущественно у пациентов, отнесённых к категории высокого риска, что согласуется с подходами, рекомендованными в руководствах ESC, IC-OS и MASCC по кардиоонкологии, где модификация режима химиотерапии рассматривается как одна из мер контроля кардиотоксичности у пациентов высокого риска [54, 201].

Прекращение противоопухолевой терапии в качестве меры контроля кардиотоксичности не потребовалось в 1 и 2 группах, но было выполнено в 3 группе у одного пациента.

Частота перевода больных в кардиологическое отделение закономерно возрастала от группы 1 к группе 3. Наибольшее количество подобных случаев наблюдалось у больных с высоким риском кардиотоксичности ($\chi^2 = 37,19$, $p < 0,001$, $p_{\text{сморр}} < 0,001$ с 1 группой; $\chi^2 = 11,70$, $p = 0,001$, $p_{\text{сморр}} = 0,003$ со 2 группой), что подтверждает кратное возрастание потребности в кардиологической поддержке у пациентов группы высокого риска. С учётом поправки Бонферрони ($\alpha_{\text{сморр}} = 0,0167$) различия между группами низкого и среднего риска были незначимы ($\chi^2 = 5,77$, $p = 0,016$, $p_{\text{сморр}} = 0,048$). Пациенты со злокачественными

новообразованиями, имеющие кардиальные симптомы и госпитализированные в специализированные кардиологические отделения, представляют собой когорту высокого риска неблагоприятных исходов, что диктует необходимость комплексного междисциплинарного подхода к их ведению [203]. Адекватная кардиотропная терапия в данной группе играет ключевую роль в поддержании функционального состояния сердца, а также в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий, потенциально ухудшающих прогноз основного онкологического заболевания.

Дополнительные лечебные мероприятия потребовались всем пациентам 3 группы, в 5,2 раз реже во 2 группе ($\chi^2 = 38,22$, $p < 0,001$, $p_с\text{корр} < 0,001$) и в 27 раз реже в 1 группе ($\chi^2 = 59,66$, $p < 0,001$, $p_с\text{корр} < 0,001$). Потребность в кардиологической поддержке в группе среднего риска была в 5,2 раз выше, чем в 1 группе ($\chi^2 = 17,67$, $p < 0,001$, $p_с\text{корр} < 0,001$). С учётом поправки Бонферрони ($\alpha_с\text{корр} = 0,0167$) все три попарных сравнения сохраняли статистическую значимость, что является убедительным доказательством клинической валидности шкалы – потребность в любых дополнительных интервенциях возрастает от низкого риска к высокому. В других работах также показана необходимость проведения наиболее активной поддерживающей терапии в группах высокого и очень высокого риска [7, 201, 204].

Проведён сравнительный анализ демографических, клинических и анамнестических характеристик, а также кардиоваскулярных исходов у пациентов, получавших химиотерапию в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ, $n=12$) и в условиях химиотерапевтического стационара (не ОРИТ, $n=298$). Полученные результаты показали, что доля пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе в группе химиотерапии в ОРИТ была значительно выше (в 5,2 раза, $\chi^2 = 11,01$; $p = 0,002$; $p_с\text{корр} = 0,016$), чем в группе стандартной химиотерапии (Таблица 22).

Несмотря на то, что инфаркт миокарда в анамнезе в большинстве случаев не является абсолютным противопоказанием к химиотерапии, наличие тяжелой сердечно-сосудистой патологии достоверно ассоциировано с более высоким риском критических состояний и потребностью в интенсивной терапии [205].

Таблица 22 – Характеристики пациентов, получавших химиотерапию в отделении интенсивной терапии и в химиотерапевтическом стационаре

Показатель	ОРИТ (n=12)	Не ОРИТ (n=298)	p
Возраст, лет	63,5 ± 9,8	63,5 ± 10,1	0,987
Мужской пол	3 (25,0%)	139 (46,6%)	0,129
Стадия III–IV	9 (75,0%)	186 (62,4%)	0,338
Инфаркт миокарда	4 (33,3%)	19 (6,4%)	0,002*
Артериальная гипертензия	5 (41,7%)	135 (45,3%)	0,803
Антрациклины	2 (16,7%)	49 (16,4%)	0,984
Препараты платины	8 (66,7%)	166 (55,7%)	0,444
Новые события	1 (8,3%)	21 (6,0%)	0,668
Примечание: * – различия между группами статистически значимы с поправкой Бонферрони ($p < 0,00625$ для 8 попарных сравнений). ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.			

По остальным исходным характеристикам, включая возраст, пол, стадию опухолевого процесса, артериальную гипертензию в анамнезе, статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$). Частота новых сердечно-сосудистых событий не различалась между группами. Эти данные позволяют предположить, что интенсивное наблюдение в ОРИТ может быть эффективным для высокорисковых пациентов, а в качестве основного предиктора, определяющего направление больного для прохождения химиотерапии в ОРИТ, может рассматриваться инфаркт миокарда в анамнезе.

Таким образом, проведённый анализ показал клиническую значимость кардиотоксичности противоопухолевой терапии, что требует активного мониторинга безопасности пациентов, особенно с исходно высоким риском кардиотоксичности. До начала проведения лечения необходима стратификация больных по степени кардиологического риска. В качестве рабочего инструмента в рутинной клинической практике может быть использована шкала кардиологического риска, показавшая высокую дискриминационную способность

и значимые преимущества перед традиционными шкалами. Выявляемая с помощью этой шкалы группа больных с высоким риском кардиотоксичности нуждается в более интенсивной кардиологической поддержке за счет применения лекарственных и немедикаментозных методов [31]. Наличие инфаркта миокарда в анамнезе у этих пациентов может быть предиктором, определяющим необходимость помещения в палаты интенсивной терапии для проведения противоопухолевого лечения. Предложенная стратификация больных по шкале кардиологического риска, дифференцированный подход к кардиомониторингу и лечебным интервенциям являются клинически обоснованными. Данный подход может быть рекомендован для внедрения в практику ведения онкологических пациентов, получающих потенциально кардиотоксичную химиотерапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Противоопухолевое лечение способно оказать прямое повреждающее воздействие на сердечно-сосудистую систему, индуцируя развитие кардиотоксичности [1-4, 165, 178, 201, 206]. Противоопухолевые препараты могут потенцировать атеросклеротический процесс, хроническое воспаление, окислительный стресс и иммунную дисрегуляцию, оказывать прямое повреждающее воздействие на кардиомиоциты [3, 13, 18, 23, 24, 35, 39]. Кроме того, у пациентов с солидными новообразованиями традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, ожирение, курение, пожилой возраст) встречаются значительно чаще, чем в общей популяции [3, 68, 70]. В связи с этим оценка риска кардиоваскулярных осложнений является важной задачей предтерапевтического обследования больных [4, 165].

Современные методы оценки риска кардиотоксичности характеризуются рядом системных недостатков. Подавляющее число прогностических алгоритмов базируется на исходных характеристиках пациентов, не учитывая изменение лабораторных и инструментальных параметров в ходе лечения, а также разнородность популяции больных с солидными новообразованиями [75, 76, 83]. Специфические шкалы риска кардиотоксичности, применение которых рекомендуется в настоящее время, препарат-специфичны и неприменимы для целого ряда широко используемых химиотерапевтических препаратов, включая антиметаболиты, препараты платины и таксаны. Общекардиологические же шкалы риска, верифицированные на популяционных выборках без онкологической патологии, требуют адаптации перед применением у данной категории пациентов [82, 83]. В настоящее время отсутствует клинический инструмент, обеспечивающий комплексную оценку – от исходного сердечно-сосудистого статуса до динамического контроля возникающих нарушений и их влияния на дальнейшую тактику противоопухолевой терапии. Именно созданию и

такой шкалы прогнозирования кардиологического риска, удобной для применения в клинической практике, посвящено настоящее исследование.

Цель исследования: разработать шкалу прогнозирования риска кардиотоксичности противоопухолевой терапии у больных солидными опухолями.

Нами проведено одноцентровое ретроспективное клиническое исследование, выполненное на кафедре онкологии, реконструктивной хирургии и радиотерапии института Кластерной онкологии имени профессора Л. Л. Левшина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) в клинической больнице №1. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол № 24-23 от 07.12.2023).

В работу включено 310 пациентов в возрасте $63,4 \pm 9,8$ года с морфологически верифицированными солидными злокачественными новообразованиями различных локализаций [207]. Период набора больных – с января 2021 по декабрь 2025 гг. Основными критериями включения являлись возраст ≥ 18 лет, наличие показаний к проведению первого цикла полихимиотерапии, полнота клинических и инструментальных кардиологических данных, стабильное течение сопутствующей патологии, отсутствие прогрессирования опухолевого процесса. Критерии невключения: тяжелая печеночная дисфункция, активная инфекция, аутоиммунные заболевания в фазе обострения, тяжелые психические и когнитивные расстройства, неполнота первичных данных, гематологические злокачественные новообразования.

Среди пациентов преобладали женщины (54,2%). У большинства больных (95,2%) функциональный статус по шкале ECOG соответствовал 0–1 баллу. Наиболее частыми локализациями опухолей являлись органы желудочно-кишечного тракта (46,8%), молочная железа и женские половые органы (23,2%), полость рта (13,9%). III–IV стадия заболевания диагностирована у 62,9% больных. Сопутствующая сердечно-сосудистая патология выявлена у 49,7% пациентов: артериальная гипертензия (45,2%), ишемическая болезнь сердца (13,2%), хроническая сердечная недостаточность (7,4%), фибрилляция предсердий (5,8%),

тромбоз вен нижних конечностей (1,3%), инсульт (1,3%). Избыточная масса тела или ожирение зафиксированы у 55,5% пациентов, сахарный диабет – у 26,1%.

Полихимиотерапия проведена 84,8% больных (14 различных режимов). Наиболее часто применялись схемы XELOX, PC, TPF, AC/AC+T, FOLFOX. Препараты платины использованы у 66,2% пациентов, антиметаболиты – у 58,9%, антрациклины – у 19,4%. Таргетная терапия назначена 30,0% больных, иммуноонкологические препараты – 6,5%. Лучевая терапия на левую половину грудной клетки – 2,9% пациентам.

До начала лечения и в динамике оценивались: клинико-anamнестические данные, лабораторные показатели, выполнялись инструментальные методы обследования (ЭКГ в 12 отведениях, ЭхоКГ с определением ФВ ЛЖ). Кроме того, применялись методы лучевой и эндоскопической диагностики для верификации распространенности опухолевого процесса и определения гистологического типа новообразования.

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием IBM SPSS Statistics 26.0 и Python 3.9 (библиотеки Pandas, NumPy, Scikit-learn, Matplotlib). Учитывался уровень значимости $p < 0,05$, полученный в двусторонних тестах. Проверка выборки на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для сравнения групп применялись, в зависимости от вида распределения и характера данных, t -критерий Стьюдента, ANOVA, критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса, χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони при множественных сравнениях. Для отбора предикторов кардиотоксичности использована LASSO-регрессия с 10-кратной перекрестной проверкой.

Достаточный объем выборки (310 пациентов), комплексный клинико-инструментальный подход, отражающий рутинную клиническую практику ведения больных солидными опухолями в условиях многопрофильного стационара, и современные методы статистического моделирования обеспечили репрезентативность результатов и позволили обосновать разработанную прогностическую модель и положения, выносимые на защиту.

Проведенные исследования показали, что на фоне противоопухолевого лечения происходит трансформация жалоб, предъявляемых пациентами – наряду с уменьшением выраженности симптомов, связанных с опухолью ($p < 0,0001$), имеет место увеличение частоты кардиологических проявлений ($p < 0,05$) – слабости, сердцебиения, одышки, чувства сдавления в грудной клетке. Кардиальная симптоматика возникала в ранние сроки после введения цитостатиков или отсрочено, с кумулятивным эффектом к 6–8 курсам. При физикальном обследовании было выявлено увеличение ($p < 0,05$) частоты встречаемости случаев тахикардии (в 2,1 раза, $p = 0,009$; $p_{\text{с корр}} = 0,036$) и повышение частоты дыхания (в 2,3 раза, $p = 0,008$; $p_{\text{с корр}} = 0,032$). По мере проведения курсов лечения постепенно увеличивалось количество пациентов, имеющих повышение артериального давления (в 1,3 раза, $p = 0,0012$; $p_{\text{с корр}} = 0,0048$ к 8 курсу лечения). Выявленные изменения жалоб больных и их объективного состояния ранее были описаны и в работах других исследователей [117, 119, 121, 122, 123, 124, 125, 126], изучавших токсическое влияние противоопухолевой терапии на сердечно-сосудистую систему пациентов.

Кроме того, лекарственная терапия индуцировала метаболические сдвиги в организме больных в виде повышения уровня глюкозы (увеличение числа лиц с повышенным показателем в 1,5 раза, $\chi^2 = 39,0$; $p = 0,001$; $p_{\text{с корр}} = 0,002$) и нарушений липидного обмена (увеличение числа лиц с повышенными уровнем холестерина в 1,36 раза, $\chi^2 = 38,0$; $p = 0,004$; $p_{\text{с корр}} = 0,008$), усугубляющие оксидативный стресс и эндотелиальную дисфункцию и потенцирующие кардиотоксический эффект препаратов. Нарушение углеводного [130] обмена нередко носит транзиторный характер, а длительность дислипидемии [131, 132, 133, 134] зависит от вида используемого препарата и в случаях применения антрациклинов, препаратов платины ингибиторов тирозинкиназ сохраняется в течение длительного времени. В условиях *in vitro* показано, что разные агенты, используемые в комбинированной химиотерапии, оказывают неодинаковое влияние на гены метаболизма липидов в печени, что может коррелировать с изменениями липидного профиля плазмы [206]. Нередко нарушения утилизации

липидов и метаболизма глюкозы могут наблюдаться одновременно (в 31,3% в нашем исследовании) и должны рассматриваться в качестве фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Проведение электрокардиографии до начала противоопухолевого лечения позволило выявить нарушения ритма сердца у 47,1% больных, включенных в исследование. Преобладали синусовая тахикардия (26,8%) и неполная блокада правой ножки пучка Гиса (НБПНПГ) (21,6%). Реже всего имели место фибрилляция предсердий (7,8%, $p < 0,001$; $p_{\text{с корр}} < 0,001$ с тахикардией) и желудочковая экстрасистолия (3,9%, $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p_{\text{с корр}} < 0,001$ с тахикардией, $p = 0,002$; $p_{\text{с корр}} = 0,0421$ с НБПНПГ). Эти изменения, как правило, носили адаптивный характер, возникали на фоне стресса, вегетативной дисфункции или субфебрильной температуры и полностью регрессировали после завершения курса лечения без какой-либо специальной коррекции. Вероятность аномальной ЭКГ и большое количество изменений на ЭКГ достаточно часто встречаются у онкологических пациентов, что связано с электролитными нарушениями, паранеопластическими синдромами и другими факторами [138, 139, 140, 167]. В 52,1% наблюдений выявлено нарушение процессов реполяризации миокарда. В 69,9% случаев наблюдались сочетанные изменения на ЭКГ.

По данным ЭхоКГ до начала терапии у подавляющего большинства пациентов (87,7%) систолическая функция левого желудочка, оцениваемая по ФВЛЖ, превышала 55%, у 1,3% наблюдений имело место снижение этого показателя $< 40\%$. Известно, что снижение ФВЛЖ ниже 50% связано со значительным повышением риска развития сердечной недостаточности [49, 50]. После курса лечения снижение ФВЛЖ $< 40\%$, наблюдалось у 8 человек (2,6%). Увеличение числа пациентов с ФВЛЖ 40–50% с 34 (11,0%) до 40 (12,9%) было незначимо ($p > 0,05$). У большинства из этих больных снижение ФВЛЖ протекало субклинически (без жалоб на одышку, сердцебиение или отеки). Учитывая субклинический характер большинства таких изменений, рутинный

эхокардиографический контроль является обязательным компонентом ведения пациентов, получающих потенциально кардиотоксичную терапию [68].

На фоне проведения противоопухолевой терапии с учетом данных клинической картины, лабораторных исследований, результатов ЭКГ и ЭхоКГ, а также применения магнитно-резонансной томографии новая кардиоваскулярная патология выявлена у 22 больных (22/310 – 7,1%). Этот показатель близок к частоте диагностирования новых кардиологических событий на фоне лечения солидных новообразований в ряде исследований – 5,8%–9,6% [208].

Структура диагностированных событий была представлена фибрилляцией предсердий (8/22 – 36,4%), инсультом (5/22 – 22,7%), стенокардией (3/22–13,7%), сердечной недостаточностью (3/22–13,7%), инфарктом миокарда (2/22 – 9,0%), тромбозом (1/22 –4,5%). Новое событие чаще развивалось у больных в группе с отягощенным кардиологическим анамнезом (соотношение 2,7:1). Сходные данные по составу впервые выявленных на фоне лечения кардиоваскулярных заболеваний, особенно у лиц с предшествующей сердечно-сосудистой патологией приводят и другие исследователи [58, 141, 143, 146].

Нами были проанализированы различные факторы риска возникновения кардиотоксичности. При применении разных режимов химиотерапии частота развития осложнений варьировала в широком диапазоне (2,6% – 41,6%) и чаще всего наблюдалась при использовании схем FLOT и FOLFOX, включавших непрерывную инфузию 5-фторурацила. Полученные данные согласуются сообщениями о вазоспастическом механизме кардиотоксичности фторпиримидинов [149]. Локализация опухоли не оказывала значимого влияния на риск кардиотоксичности.

Методом однофакторного анализа проанализирована значимость для развития кардиотоксичности ряда других факторов риска. Среди них: наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета, курения, применения агрессивных схем терапии (FLOT, AC/AC+T, TPF, EP) и/или лучевой терапии на левую половину грудной клетки, наличие изменений на ЭКГ до начала противоопухолевого лечения, снижение уровня ФВЛЖ, возраста, индекса массы

тела, статуса ECOG, стадии заболевания [77]. В результате были выделены потенциальные предикторы кардиотоксичности. Однако после выполнения анализа LASSO-регрессии в финальную модель вошли 7 независимых признаков: возраст ≥ 60 лет, сердечно-сосудистый анамнез, сахарный диабет, курение, лучевая терапия на левую половину грудной клетки, III–IV стадия и использование антрациклинов. При этом ряд предикторов, в частности лучевое воздействие, требует дополнительной валидации, ввиду ограниченной представленности в исследуемой выборке.

Каждому фактору был присвоен балльный вес (суммарный максимум – 17), что позволило сформировать трёхуровневую шкалу риска кардиотоксичности: низкий (0–3 балла), средний (4–9) и высокий (≥ 10). Граница высокого риска выбрана по максимальному индексу Юдена. Деление пациентов на три категории риска (низкий, средний/промежуточный, высокий) является стандартным клиническим подходом, который используется в большинстве валидированных шкал [74, 167, 168, 169]. В нашем исследовании в состав группы низкого риска вошло 189 человек (61,0%), среднего – 98 (31,6%), высокого – 23 (7,4%). В этих группах зарегистрировано 5, 8 и 9 новых сердечно-сосудистых событий соответственно. Частота событий составила 2,6% в группе низкого риска, 8,2% – в группе среднего риска и 39,1% – в группе высокого риска, т.е. разница в частоте событий между группой низкого и высокого риска достигла 15 раз. Представленная стратификация обеспечивает чёткий градиент риска и может служить основой для дифференцированной тактики ведения онкологических больных на фоне потенциально кардиотоксичной терапии.

Созданная модель продемонстрировала хорошую дискриминацию ($AUC=0,81$), удовлетворительную калибровку (тест Хосмера–Лемешова, $p=0,47$), стабильность при бутстрапе (скорректированная $AUC=0,79$, смещение 1,6%). Анализ кривых принятия решений подтвердил клиническую полезность шкалы. К преимуществам ШРК относятся учёт динамических параметров, ориентация на специфические механизмы кардиотоксичности (а не атеротромбоза), трёхуровневая градация риска, упрощающая принятие клинических решений, а

также направленность на оценку актуального риска кардиотоксичности и вероятности неблагоприятных исходов в ближайший период наблюдения. Эти особенности выгодно отличают ШРК от традиционных шкал сердечно-сосудистого риска, включая шкалу Мейо [74, 83, 171]. Именно ШРК продемонстрировала соответствие прогнозируемой и реально наблюдавшейся частоты новых сердечно-сосудистых событий, тогда как применение других шкал сопровождалось завышением оценки риска кардиотоксичности на фоне противоопухолевой терапии.

В соответствии с разработанной шкалой исследуемая когорта рестратифицирована на группы высокого, среднего и низкого риска. Анализ клинико-анамнестических характеристик выявил, что наиболее весомый вклад в межгрупповую дифференциацию закономерно вносили вышеуказанные независимые факторы: сердечно-сосудистые заболевания, включая фибрилляцию предсердий, в анамнезе и сахарный диабет, - а также артериальная гипертензия. Частота встречаемости этих состояний значимо нарастала при переходе от низкой к высокой категории риска. Другие исследователи [174, 178, 181, 209] также рассматривали перечисленные нарушения в качестве предикторов кардиотоксичности. Курение и локализация первичной опухоли в лёгком оказались предикторами, ассоциированными преимущественно с группой высокого риска, что соответствует данным литературы [173, 174, 179, 183], а возраст значимо различался только в категориях низкого и среднего риска. Отсутствие значимых попарных различий по стадии после поправки Бонферрони не противоречит её включению в LASSO-модель, поскольку LASSO учитывает порядковый вклад переменной, а не р-значения попарных сравнений. Частота лучевой терапии на левую половину грудной клетки значимо различалась между группами риска ($\chi^2 = 30,46$; $p < 0,001$). При попарном сравнении с поправкой Бонферрони различия между группами высокого и низкого, а также высокого и среднего риска сохраняли статистическую значимость ($p < 0,001$; $p_скорр < 0,003$). Более высокая частота лучевой терапии в группе высокого риска объясняется онкологическими показаниями (преимущественно при РМЖ и раке лёгкого) и сочетанием с другими кардиотоксичными факторами, что отражает

кумулятивный эффект множественных рисков и подтверждает прогностическую ценность разработанной шкалы.

Структура лекарственной противоопухолевой терапии отражала клиническую настороженность онкологов в период выбора режима лечения. У пациентов с высоким исходным риском таргетные и иммуноонкологические препараты назначались достоверно чаще, чем в других группах, что, по-видимому, связано со стратегией минимизации кардиоваскулярной токсичности при сохранении противоопухолевой эффективности терапии.

Данные физикального, лабораторного и инструментального обследований продемонстрировали статистически значимые межгрупповые различия по большинству показателей при оценке до и после лечения. В группе высокого риска исходно регистрировались более высокие значения частоты сердечных сокращений и систолического артериального давления, большая частота гиперхолестеринемии и отклонений на ЭКГ, а также меньшая доля пациентов с сохранённой фракцией выброса левого желудочка. Другие авторы также рассматривали перечисленные нарушения в качестве предикторами кардиотоксичности [130, 178, 184, 190]. На фоне терапии во всех группах наблюдалось ухудшение указанных параметров, однако наиболее выраженная отрицательная динамика отмечена в категории высокого риска, включая значимое снижение ФВЛЖ и рост числа случаев дислипидемии. Полученные результаты обследования пациентов полностью коррелировали с данными их клинико-anamnestического профиля и подтверждали внутреннюю согласованность шкалы.

Ключевым результатом, подтверждающим эффективность стратификации, явилось отсутствие различий в завершаемости химиотерапии между группами, а также тот факт, что лишь один пациент с новыми сердечно-сосудистыми событиями не прекратил лечение преждевременно. Анализ ближайших исходов показал, что в категории высокого риска наблюдалась тенденция к снижению 12-месячной выживаемости. Повышенная смертность пациентов в группе высокого риска была отмечена и в других исследованиях [94, 192], что подтверждает необходимость оптимизации сопутствующей кардиотропной терапии у этих больных. Причинами смерти в группах среднего и высокого риска, наряду с

прогрессированием опухоли, выступали сердечно-сосудистые события, отсутствовавшие у пациентов с низким риском.

Анализ выживаемости по Каплану–Мейеру за 60 месяцев выявил статистически значимые градиенты общей и беспрогрессивной выживаемости между когортами пациентов (лог-ранговый тест: $\chi^2 = 28,4$; $p < 0,0001$ для общей выживаемости и $\chi^2 = 22,3$; $p < 0,001$ для выживаемости без прогрессирования). В ряде исследований также было показано, что пациенты группы высокого риска имеют худшие показатели выживаемости, чем пациенты низкого риска [195, 196, 198].

Закономерное увеличение частоты назначения кардиотропной терапии в группе высокого риска отражает соответствие клинической практики разработанному алгоритму. В структуре фоновой терапии доминировали бета-блокаторы (18,0%), ацетилсалициловая кислота (9,7%) и ингибиторы АПФ (5,3%), что соответствует данным литературы [80, 96, 116]. Новые назначения на фоне химиотерапии чаще всего приходились на нитраты (15,0%), диуретики и антикоагулянты (по 14,3% каждая группа), что отражало необходимость купирования острых осложнений – застойной сердечной недостаточности, тромбозмболии и ишемии.

Все виды лечебных интервенций – коррекция дозы, изменение схемы, перевод в отделение реабилитации и интенсивной терапии или кардиологическое отделение – имели статистически значимый градиент нарастания от низкой к высокой категории риска. Полученные результаты соответствуют международным клиническим рекомендациям [201], согласно которым пациенты, отнесенные к категории высокого или очень высокого риска, требуют наиболее интенсивного мониторинга и активной поддерживающей терапии. Наличие инфаркта миокарда в анамнезе можно рассматривать в качестве потенциального предиктора, определяющего целесообразность введения цитостатиков в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Эти данные согласуются с результатами исследования [205]. Стратификация риска кардиотоксичности до начала лечения позволяла определить вероятность риска

кардиологической токсичности и предложить следующий алгоритм ведения пациентов с солидными опухолями, которым планируется химиотерапия:

1. низкий риск (0–3 балла): стандартная химиотерапия в специализированном отделении, рутинный ЭКГ-мониторинг по показаниям, кардиопротекция не требуется. При наличии популяционных факторов риска ССЗ (АГ, курение, диабет, дислипидемия, гиподинамия) необходима их коррекция, в том числе медикаментозная;

2. средний риск (4–9 баллов):

– химиотерапия в специализированном отделении с усиленным наблюдением (ЭКГ перед каждым циклом, контроль АД, при необходимости – эхокардиография после 2–3 циклов);

– рассмотреть, по согласованию с кардиологом, назначение кардиопротективных препаратов (иАПФ, β -блокаторы, статины).

3. высокий риск (≥ 10 баллов):

– индивидуализированная тактика;

– замена высококардиотоксичной схемы лечения на альтернативную с меньшей кардиотоксичностью;

– при необходимости проведения агрессивной схемы терапии коррекция доз препаратов на 10–25%;

– проведение химиотерапии в условиях ОРИТ с круглосуточным кардиомониторингом;

– обязательная консультация кардиолога и назначение кардиопротективной терапии;

– мониторинг ФВ ЛЖ до, во время и после лечения (не менее 1 года).

Таким образом, представленные данные подтверждают высокую дискриминационную способность, прогностическую валидность и клиническую применимость разработанной шкалы стратификации риска кардиотоксичности. Шкала позволяет объективно выделять группы пациентов, требующих дифференцированного подхода к мониторингу и кардиопротективной поддержке, а также может служить основой для оптимизации тактики ведения

онкологических больных, получающих потенциально кардиотоксичную терапию. Предложенный алгоритм ведения пациентов позволяет обеспечить своевременную стратификацию риска, выбор безопасного режима химиотерапии, назначение кардиопротективной поддержки и динамический контроль сердечно-сосудистой функции. Его внедрение в клиническую практику будет способствовать снижению частоты кардиотоксических осложнений, повышению завершенности лечения и улучшению качества жизни пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с солидными злокачественными новообразованиями и преимущественно высоким и очень высоким популяционным риском ССЗ противоопухолевая терапия в 7,1% случаев сопровождалась развитием значимых сердечно-сосудистых осложнений, которые включали фибрилляцию предсердий, инфаркт миокарда, стенокардию, инсульт, дисфункцию левого желудочка и внутрисердечный тромбоз. Помимо этого, во всей когорте в 2 и более раза возростала распространенность «кардиологических» жалоб, тахикардии, тахипноэ, гипергликемии (в 1,5 раза) и гиперхолестеринемии (в 1,36 раза), а также изменений ЭКГ, преимущественно неспецифических.

2. Развитие кардиотоксичности было ассоциировано с наличием сердечно-сосудистого заболевания и сахарного диабета в анамнезе, курением, более старшим возрастом, стадией злокачественного новообразования, применением антрациклинов, лучевой терапией на левую половину грудной клетки, более низкой ФВЛЖ и наличием изменений на ЭКГ в исходном состоянии.

3. Разработана шкала риска кардиотоксичности, включающая 7 независимых предикторов (сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе, диабет, возраст старше 60 лет, курение, стадия опухоли, антрациклины и лучевая терапия), которая позволила стратифицировать пациентов на группы низкого, среднего и высокого риска с 15-кратным градиентом частоты новых сердечно-сосудистых событий между группами низкого и высокого риска (2,6% против 39,1%). Шкала продемонстрировала хорошую дискриминационную способность ($AUC = 0,81$), удовлетворительную калибровку ($p = 0,47$) и стабильность при бутстрапе (скорректированный $AUC = 0,79$, смещение 1,6%).

4. Группа высокого риска, стратифицированная с помощью разработанной шкалы, характеризуется статистически значимым снижением общей и беспрогрессивной выживаемости (лог-ранговый тест, $p < 0,0001$ и $p < 0,001$ соответственно).

5. Немедикаментозные лечебные мероприятия, включающие редукцию дозы химиопрепаратов, смену схемы терапии, проведение противоопухолевого лечения в палатах интенсивной терапии или в кардиологическом отделении, статистически значимо чаще используются в группе высокого риска, чем в группах низкого и среднего риска.

6. Предложенный алгоритм ведения, предусматривающий дифференцированный подход к мониторингу, кардиопротективной терапии и условиям проведения лечения, обеспечивает высокую степень завершённости терапии (97,7%) во всех группах риска, в том числе у пациентов с развившимися сердечно-сосудистыми осложнениями.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с различными солидными злокачественными новообразованиями и высоким/очень высоким популяционным риском ССЗ для стратификации риска кардиотоксичности при проведении противоопухолевой терапии рекомендуется применение разработанной шкалы риска кардиотоксичности, что может способствовать персонализации профилактических мероприятий, снижению частоты кардиоваскулярных осложнений и повышению завершённости лечения.

2. Алгоритм ведения больных с различным риском кардиотоксичности может быть рекомендован к внедрению в клиническую практику онкологических и кардиоонкологических центров в качестве эффективного инструмента персонализированного выбора необходимых лечебно-диагностических мероприятий, направленных на улучшение клинических исходов заболевания.

3. При стратификации пациента в группу высокого риска по разработанной шкале целесообразно рассмотреть введение цитостатиков в условиях отделения интенсивной терапии с круглосуточным кардиомониторингом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АСК – ацетилсалициловая кислота

ББ – бета-блокаторы

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II

ГПД – глобальная продольная деформация

ДАД – диастолическое артериальное давление

ЖЭ – желудочковая экстрасистолия

ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИИ – искусственный интеллект

ИИК – ингибиторы иммунных контрольных точек

ИОЛП – индексированный объем левого предсердия

МРТ – магнитно-резонансная томография

НБПНПГ – неполная блокада правой ножки пучка Гиса

НЯ – нежелательные явления

РМЖ – рак молочной железы

САД – систолическое артериальное давление

СН – сердечная недостаточность

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ФП – фибрилляция предсердий

ЧСС – частота сердечных сокращений

ШРК – шкала риска кардиотоксичности

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – эхокардиография

NT-proBNP – N-концевой прогормон-BNP

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chemotherapy Related Cardiotoxicity Evaluation—A Contemporary Review with a Focus on Cardiac Imaging / I.G. Scalia, B. Gheyath, B.K. Tamarappoo [et al.] // J. Clin. Med. – 2024. – Vol. 13. – № 13. – P. 3714. – DOI: 10.3390/jcm13133714.

2. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement / J. Herrmann, D. Lenihan, S. Armenian [et al.] // European heart journal. – 2022. – Vol. 43. – № 4. – P. 280-299. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehab674.

3. Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Mechanisms, Detection and Emerging Therapies in Cardio-Oncology / B. Sánchez, P. González, I. Goveo [et al.] // Discoveries (Craiova). – 2025. – Vol. 13. – № 4. – P. e217. – DOI: 10.15190/d.2025.16.

4. Cardiotoxicity associated with anticancer therapies for gynecological tumors / L. Yang, J. Liao, J. Li [et al.] // Front. Cardiovasc. Med. – 2026. – Vol. 13 – P. 1779990. – DOI: 10.3389/fcvm.2026.1779990.

5. Henriksen, P.A. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention / P.A. Henriksen // Heart (British Cardiac Society). – 2018. – Vol. 104. – № 12. – P. 971-977. – DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312103.

6. Cisplatin compromises myocardial contractile function and mitochondrial ultrastructure: Role of endoplasmic reticulum stress / H. Ma, K.R. Jones, R. Guo [et al.] // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2010. – Vol. 37. – P. 460-465. – DOI: 10.1111/j.1440-1681.2009.05323.x.

7. Кардиоонкология сегодня: анализ первых европейских клинических рекомендаций 2022 года / Ю.Н. Беленков, И.С. Ильгисонис, Ю.Ю. Кириченко [и др.] // Кардиология. – 2023. – Т. 63. – № 7. – С. 3-15. – DOI: 10.18087/cardio.2023.7.n2445.

8. Heart failure-international cardio-oncology risk score validation in HER2-positive breast cancer / M. Cronin, A. Crowley, M.G. Davey [et al.] // J Clin Med. – 2023. – Vol. 12. – № 4. – P. 1278. – DOI: 10.3390/jcm12041278.

9. Baseline cardio-oncologic risk assessment in breast cancer women and occurrence of cardiovascular events: The HFA/ICOS risk tool in realworld practice / G. Tini, A. Cuomo, A. Battistoni [et al.] // *Int J Cardiol.* – 2022. – Vol. 15. – № 349. – P. 134-137. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.11.059.

10. SCORE2 predicts cardiovascular toxicity in patients undergoing ICI therapy - data from the ECoR registry / S. Margraf, J. Pohl, L. Michel [et al.] // *Clinical Research in Cardiology.* – 2023. – DOI: 10.1007/s00392-023-02180-w.

11. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике / Ю. А. Васюк, С. В. Иванова, Е. Л. Школьник [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2016. – Т. 15. – № 2. – С. 4-19. – DOI: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19.

12. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States / A.A. Khorana, M. Dalal, J. Lin [et al.] // *Cancer.* – 2013. – Vol. 119. – № 3. – P. 648-655. – DOI: 10.1002/cncr.27772.

13. Okwuosa, T.M. Cardiovascular disease in cancer survivors / T.M. Okwuosa, S. Anzevino, R. Rao // *Postgrad Med J.* – 2017. – Vol. 93. – № 1096. – P. 82-90. – DOI: 10.1136/postgradmedj-2016-134417.

14. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: old drug with a new vision / A. Iqbal, M. K. Iqbal, S. Sharma [et al.] // *Life Sci.* – 2019. – Vol. 218. – P. 112-131. – DOI: 10.1016/j.lfs.2018.12.018.

15. Cardiotoxicity in cancer patients treated with 5-fluorouracil or capecitabine: a systematic review of incidence, manifestations and predisposing factors / A. Polk, M. Vaage-Nilsen, K. Vistisen [et al.] // *Cancer Treat Rev.* – 2013. – Vol. 39. – № 8. – P. 974-984. – DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.03.005.

16. Chaulin, A.M. Pathophysiological mechanisms of cardiotoxicity in chemotherapeutic agents / A.M. Chaulin, O.E. Abashina, D.V. Duplyakov // *Russian Open Medical Journal.* – 2020. – Vol. 9. – № 3. – DOI: 10.15275/rusomj.2020.0305.

17. Потиевская, В.И. Взаимосвязь нарушений ритма сердца с противоопухолевой терапией онкологических заболеваний / В.И. Потиевская, А.А.

Ахобеков, Е.В. Кононова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. – С. 133-134. – DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2417.

18. Cameron, A.C. Vascular complications of cancer chemotherapy / A.C. Cameron, R.M. Touyz, N.N. Lang // Can J Cardiol. – 2016. – Vol. 32. – P. 852-862. – DOI: 10.1016/j.cjca.2015.12.023.

19. 5-fluorouracil And cardiotoxicity: a review / J.D. Sara, J. Kaur, R. Khodadadi [et al.] // Ther Adv Med Oncol. – 2018. – Vol. 10. – P. 1758835918780140. – DOI: 10.1177/1758835918780140.

20. Wu, K. Reintroduction of 5-fluorouracil post-cardiac arrest secondary to chemotherapy-induced cardiotoxicity / K. Wu, P. Bhattacharya // Cureus. – 2023. – Vol. 15. – № 1. – P. e34232. – DOI: 10.7759/cureus.34232.

21. Gemcitabine-Induced cardiotoxicity in patients receiving adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer: a case series / S. Alam, C. Illo, Y.T. Ma [et al.] // Case Rep Oncol. – 2018. – Vol. 11. – № 1. – P. 221-227. – DOI: 10.1159/000488139.

22. Paclitaxel-induced acute myocardial infarction: a case report and literature review / G.E. Kim, A.R. Ibrahim, D. Shalatouni [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 167. – DOI: 10.1186/s12872-024-03814-1.

23. Кардиотоксические эффекты алколоидов тисового дерева и барвинка розового / Г.С. Маль, Е.Б. Артющкова, М.П. Гладченко, А.А. Иванова // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2021. – Т. 9. – № 4. – С. 165-172. – DOI: 10.30895/2312-7821-2021-9-4-165-172.

24. Pantazi, D. Cardiovascular toxic effects of antitumor agents: Pathogenetic mechanisms / D. Pantazi, A.D. Tselepis // Thromb Res. – 2022. – Vol. 213. – Suppl. 1. – P. S95-S102. – DOI: 10.1016/j.thromres.2021.12.017.

25. Cardiotoxicity Associated with Chemotherapy Used in Gastrointestinal Tumours / L.M. Radulescu, D. Radulescu, T.-E. Ciuleanu [et al.] // Medicina. – 2021. – Vol. 57. – № 8. – P. 806. – DOI: 10.3390/medicina57080806.

26. Endothelium-Derived Neuregulin Protects the Heart Against Ischemic Injury / N. Hedhli, Q. Huang, A. Kalinowski [et al.] // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – P. 2254-2262. – DOI: 0.1161/CIRCULATIONAHA.110.991125.

27. Human-Induced Pluripotent Stem Cell Model of Trastuzumab-Induced Cardiac Dysfunction in Patients with Breast Cancer / T. Kitani, S.-G. Ong, C.K. Lam [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139. – P. 2451-2465. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037357.

28. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies / N. Dempsey, A. Rosenthal, N. Dabas [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* – 2021. – Vol. 188. – № 1. – P. 21-36. – DOI: 10.1007/s10549-021-06280-x.

29. Association Between BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia and Cardiovascular Events, Major Molecular Response, and Overall Survival / J. Douchfi, H. Haguet, F. Mullier [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2016. – Vol. 2. – P. 625. – DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.593.

30. Новосел, Е.О. Оценка риска развития кардио- и вазотоксичности противоопухолевой терапии и возможности ее первичной и вторичной профилактики : специальность 3.1.20. «Кардиология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Новосел Евгения Олеговна ; «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2025. – 195 с.

31. Кардиотоксичность противоопухолевой химиотерапии у пациентов с сердечно-сосудистым риском / М. А. Шамбатов, Н. В. Изможерова, А. В. Чубатов [и др.] // *Фарматека*. – 2026. – Т. 33. – № 1. – С. 158-170. – DOI: 10.18565/pharmateca.2026.1.158-170.

32. Cardiovascular Toxicity Induced by Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors / D. Mihalcea, H. Memis, S. Mihaila [et al.] // *Life (Basel, Switzerland)*. – 2023. – Vol. 13. – № 2. – DOI: 10.3390/life13020366.

33. Efficacy and toxicity of bevacizumab in recurrent ovarian disease: an update meta-analysis on phase III trials / C. Marchetti, F. De Felice, I. Palaia [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7. – № 11. – P. 13221-13227. – DOI: 10.18632/oncotarget.6507.

34. Long-term outcomes of PARP inhibitors in ovarian cancer: survival, adverse events, and post-progression insights / V. Tuninetti, J.A. Marín-Jiménez, G. Valabrega [et al.] // *ESMO Open*. – 2024. – Vol. 9. – № 11. – P. 103984. – DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103984.

35. Acute cardiac dysfunction in patients with ovarian cancer treated with Niraparib due to TFAM mutation: A case series and functional analysis / F. Liu, W. Liu, D. Li [et al.] // *Cancer Genet*. – 2025. – Vol. 296-297. – P. 25-30. – DOI: 10.1016/j.cancergen.2025.05.006.

36. The kinase polypharmacology landscape of clinical PARP inhibitors / A.A. Antolin, M. Ameratunga, U. Banerji [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – P. 2585. – DOI: 10.1038/s41598-020-59074-4.

37. Understanding immune checkpoint inhibitors-related myocarditis: Mechanisms and targeted therapeutic pathways / W. Xia, H. Zhang, L. Liu [et al.] // *Theranostics*. – 2026. – Vol. 16. – № 13. – P. 7715-7734. – DOI: 10.7150/thno.127500.

38. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study / M. D'Souza, D. Nielsen, I.M. Svane [et al.] // *Eur Heart J*. – 2021. – Vol. 42. – № 16. – P. 1621-1631. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa884.

39. Myocarditis in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors / S.S. Mahmood, M.G. Fradley, J.V. Cohen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol*. – 2018. – Vol. 71. – P. 1755-1764. – DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.

40. Cardiovascular toxicity of immune therapies for cancer / N.L. Palaskas, A. Hyeon-Ju, K. Efstratios [et al.] // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2024. – Vol. 385. – P. e075859. – DOI: 10.1136/bmj-2023-075859.

41. Dose-volume predictors of cardiac adverse events after high-dose thoracic radiation therapy for lung cancer: a systematic review and meta-analysis / L. Médéa, S. Jacob, X. Geets [et al.] // *BMC cancer*. – 2024. – Vol. 24. – № 1. – P. 1556. – DOI: 10.1186/s12885-024-13281-8.

42. Lai, Y.H. Accelerated coronary calcium burden in breast cancer patients after radiotherapy: a comparison with age and race matched healthy women / Y.H. Lai,

H.H.W. Chen, Y.S. Tsai // *Radiat Oncol.* – 2021. – Vol. 16. – № 1. – P. 210. – DOI: 10.1186/s13014-021-01936-w.

43. Association between radiotherapy and death from cardiovascular disease among patients with cancer: a large population-based cohort study / E. Liu, X. Guan, R. Wei [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2022. – Vol. 11. – № 6. – P. e023802. – DOI: 10.1161/JAHA.121.023802.

44. Advances in Multimodality Imaging in Cardio-Oncology: JACC State-of-the-Art Review / L.A. Baldassarre, S. Ganatra, J. Lopez-Mattei [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2022. – Vol. 80. – P. 1560-1578. – DOI: 10.1016/j.jacc.2022.08.743.

45. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: A position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC) / J. Čelutkienė, R. Pudil, T. López-Fernández [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2020. – Vol. 22. – P. 1504-1524. – DOI: 10.1002/ejhf.1957.

46. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: A position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology / R. Pudil, C. Mueller, J. Celutkiene [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2020. – Vol. 22. – P. 1966-1983. – DOI: 10.1002/ejhf.2017.

47. Silent damage, early signals: A narrative review of the evolving role of cardiac biomarkers in oncology-driven cardiotoxicity / A. Calderon, L. Salcedo, P.J. Loayza [et al.] // *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research.* – 2025. – P. 10815589251382263. – DOI: 10.1177/10815589251382263.

48. Future Perspectives of Cardiovascular Biomarker Utilization in Cancer Survivors: A Scientific Statement From the American Heart Association / V.G. Zaha, S.S. Hayek, K.M. Alexander [et al.] // *Circulation.* – 2021. – Vol. 144. – № 25. – P. e551-e563. – DOI: 10.1161/CIR.0000000000001032.

49. Cardiotoxicity Surveillance and Risk of Heart Failure During HER2 Targeted Therapy / A.F. Yu, C.S. Moskowitz, C. K. Lee [et al.] // JACC Cardio Oncol. – 2020. – Vol. 2. – P. 166-175. – DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.002.

50. Early Decline in Left Ventricular Ejection Fraction Can Predict Trastuzumab-Related Cardiotoxicity in Patients with Breast Cancer: A Study Using 13 Years of Registry Data / E.K. Kim, J. Cho, J.-Y. Kim [et al.] // Cancer Res. Treat. – 2019. – Vol. 51. – P. 727-736. – DOI: 10.4143/crt.2018.262.

51. BSE and BCOS Guideline for Transthoracic Echocardiographic Assessment of Adult Cancer Patients Receiving Anthracyclines and/or Trastuzumab / R. Dobson, A.K. Ghosh, B. Ky [et al.] // JACC CardioOncol. – 2021. – Vol. 3. – P. 1-16. – DOI: 10.1016/j.jacc.2021.01.011.

52. Cardiovascular Imaging in Contemporary Cardio-Oncology: A Scientific Statement From the American Heart Association / A. Daniel, T.G. Neilan, A. Barac [et al.] // Circulation. – 2023. – Vol. 148. – № 16. – P. 1271-1286. – DOI: 10.1161/CIR.

53. Wilson, E.M. Recent therapeutic advances in gynecologic oncology: a review / E.M. Wilson, R.N. Eskander, P.S. Binder // Cancers (Basel). – 2024. – Vol. 16. – № 4. – P. 770. – DOI: 10.3390/cancers16040770.

54. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) / A.R. Lyon, T. Lopez-Fernandez, L.S. Couch [et al.] // Eur. Heart J. – 2022. – Vol. 43. – P. 4229-4361. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehac244.

55. Мультипараметрическая интегративная модель прогнозирования риска развития кардиоваскулотоксичности противоопухолевой терапии: перспективы персонализированной стратификации онкологических пациентов ФГАОУВ ВПУе / Н.В. Хабарова, Ю.Ю. Кириченко, Ю.Н. Беленков [и др.] // Кардиология. – 2025. – Т. 65. – № 9. – С. 19-25. – DOI: 10.18087/cardio.2025.9.n3017.

56. Personalized chemotherapy selection for patients with triple-negative breast cancer using deep learning / X. Yang, I.V. Reshetov, M.G. Poltavskaya [et al.] // Front Med. – 2024. – Vol. 11. – P. 1418800.

57. Oxidative stress and cellular response to doxorubicin: a common factor in the Complex milieu of anthracycline cardiotoxicity / D. Cappetta, A. De Angelis, L. Sapio [et al.] // *Oxid Med Cell Longev.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1521020. – DOI: 10.1155/2017/1521020.

58. A single-lead ECG based cardiotoxicity detection in patients on polychemotherapy / D.F. Mesitskaya, Z.Z.A. Fashafsha, M.G. Poltavskaya [et al.] // *Int J Cardiol Heart Vasc.* – 2024. – Vol. 50. – P. 101336. – DOI: 10.1016/j.ijcha.2024.101336.

59. Electrocardiographic and echocardiographic monitoring for early chemotherapy-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis / P.D. Sheth, C. Srinath, P.M. Chandrashekaraiah [et al.] // *Echocardiography.* – 2025. – Vol. 42. – № 11. – P. e70331. – DOI: 10.1111/echo.70331.

60. Artificial Intelligence – Assisted Prediction of Late-Onset Cardiomyopathy Among Childhood Cancer Survivors / F. Güntürkün, O. Akbilgic, R.L. Davis [et al.] // *JCO Clinical Cancer Informatics.* – 2021. – Vol. 5. – P. 459-468. – DOI: 10.1200/CCI.20.00176.

61. Characterization of the Changes in Cardiac Structure and Function in Mice Treated with Anthracyclines Using Serial Cardiac Magnetic Resonance Imaging / H. Farhad, P.V. Staziaki, D. Addison [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2016. – Vol. 9. – P. 26. – DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003584.

62. Cardiac Magnetic Resonance Imaging for the Evaluation of Ventricular Function / A. Sarwar, M.D. Shapiro, S. Abbara [et al.] // *Semin. Roentgenol.* – 2008. – Vol. 43. – P. 183-192. – DOI: 10.1053/j.ro.2008.02.004.

63. Left ventricular mass by cardiac magnetic resonance imaging and adverse cardiovascular outcomes in patients treated with anthracycline-based chemotherapy / T.G. Neilan, D. Pena-Herrera, O.R. Coelho-Filho [et al.] // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* – 2012. – Vol. 14. – P. O30. – DOI: 10.1186/1532-429X-14-S1-O30.

64. Left Ventricular Mass Change After Anthracycline Chemotherapy / J.H. Jordan, S.M. Castellino, G.C. Meléndez [et al.] // *Circ. Hear. Fail.* – 2018. – Vol. 11. – DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004560.

65. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction / S. Ghio, M. Guazzi, A.B. Scardovi [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* – 2017. – Vol. 19. – P. 873-879. – DOI: 10.1002/ejhf.664.

66. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: Application to patients undergoing cancer chemotherapy / P. Thavendiranathan, A.D. Grant, T. Negishi [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61. – P. 77-84. – DOI: 10.1016/j.jacc.2012.09.035.

67. 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) / L.J. Zamorano, P. Lancellotti, D. Rodriguez Muñoz [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 36. – P. 2768-2801. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211.

68. Cardiovascular Considerations Before Cancer Therapy: Gaps in Evidence and JACC: CardioOncology Expert Panel Recommendations / Z. Raisi-Estabragh, A.C. Murphy, S. Ramalingam [et al.] // *JACC. CardioOncology.* – 2024. – Vol. 6. – № 5. – P. 631-654. – DOI: 10.1016/j.jaccao.2024.07.017.

69. Risk Prediction Models of Cardiotoxicity in Patients With Breast Cancer: Multicenter Prospective CHECK HEART-BC Study / T. Yosuke, K. Nochioka, H. Ota [et al.] // *JACC. Asia.* – 2025. – Vol. 6. – № 2. – P. 229-241. – DOI: 10.1016/j.jacasi.2025.08.018.

70. Strain Imaging in Cardio-Oncology / J.E. Liu, A. Barac, P. Thavendiranathan [et al.] // *JACC. CardioOncology.* – 2020. – Vol. 2. – № 5. – P. 677-689. – DOI: 10.1016/j.jaccao.2020.10.011.

71. Incidence of chemotherapy-related cardiac dysfunction in cancer patients / H.-W. Deng, R. Fan, Y.-S. Zhai [et al.] // *Clinical cardiology.* – 2024. – Vol. 47. – № 4. – P. e24269. – DOI: 10.1002/clc.24269.

72. Cardiac Toxicity of Cancer Therapies: Mechanisms, Surveillance, and Clinical Implications / S. Edpuganti, D.M. Puthooran, T. Jape [et al.] // *International*

Journal of the Cardiovascular Academy. – 2025. – Vol. 11. – № 3. – P. 97-106. – DOI: 10.4274/ijca.2025.39358.

73. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline / S.H. Armenian, C. Lacchetti, A. Barac [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2017. – Vol. 35. – P. 893-911. – DOI: 10.1200/JCO.2016.70.5400.

74. Predictive Performance of Cardiovascular Risk Scores in Cancer Survivors From the UK Biobank / C. McCracken, D.G. Condurache, L. Szabo [et al.] // JACC. Cardiooncology. – 2024. – Vol. 6. – № 4. – P. 575-588. – DOI: 10.1016/j.jacc.2024.05.015.

75. Predicting Cardiovascular Disease Among Testicular Cancer Survivors After Modern Cisplatin-based Chemotherapy: Application of the Framingham Risk Score / D.R. Feldman, S. Ardeshir-Rouhani-Fard, P. Monahan [et al.] // Clin Genitourin Cancer. – 2018. – Vol. 16. – № 4. – P. e761-e769. – DOI: 10.1016/j.clgc.2018.01.011.

76. The Framingham risk score underestimates the risk of cardiovascular events in the HER2-positive breast cancer population / W. Law, C. Johnson, M. Rushton [et al.] // Curr Oncol. – 2017. – Vol. 24. – № 5. – P. e348-e353. – DOI: 10.3747/co.24.3684.

77. Филиппов, А.А. Анализ шестимесечных исходов химиотерапии у восьми больных с немелкоклеточным раком легкого / А.А. Филиппов, Н.Г. Ложкина // Медико-фармацевтический журнал Пульс. – 2026. – Т. 28. – № 2. – С. 17-22. – DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2026-28-2-17-22.

78. Cardiotoxicity of BRAF/MEK inhibitors: a longitudinal study incorporating contemporary definitions and risk scores / C. Glen, S. Adam, K. McDowell [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2023. – Vol. 5. – № 5. – P. 628-637. – DOI: 10.1016/j.jacc.2023.04.004.

79. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022) / И.Е. Чазова, Ф.Т. Агеев, А.В. Аксенова [и др.] // Евразийский кардиологический журнал. – 2022. – №1 (37). – С. 6-79. – DOI: 10.38109/2225-1685-2022-1-6-79.

80. Возможности первичной медикаментозной профилактики кардиотоксичности противоопухолевой терапии у онкологических больных / Ю.А. Васюк, Е. Ю. Шупенина, Е. О. Новосел [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2022. – Т. 27. – № 12. – С. 52-58. – DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5258.

81. Factors influencing Systemic Coronary Risk Estimation 2 (SCORE2) / K. Gryglewska-Wawrzak, M. Banach, A. Sakowicz [et al.] // Cardiology Journal. – 2025. – Vol. 32. – № 2. – P. 153-163. – DOI: 10.55036/j.95922.

82. The relevance of competing risk adjustment in cardiovascular risk prediction models for clinical practice / S.H.J. Hageman, J.A.N. Dorresteyn, L. Pennells [et al.] // Eur J Prev Cardiol. – 2023. – Vol. 30. – № 16. – P. 1741-1747. – DOI: 10.1093/eurjpc/zwad202.

83. External validation of the Systematic Coronary Risk Evaluation 2 (SCORE2) and SCORE2-Older Persons in cancer patients / M.N. Gynnild, J. Holtrop, S.H.J. Hageman [et al.] // European Journal of Preventive Cardiology. – 2026. – Vol. 33. – № 4. – P. 500-510. – DOI: 10.1093/eurjpc/zwaf356.

84. Michel, L. Cardio-oncology: need for novel structures / L. Michel, T. Rassaf // Eur J Med Res. – 2019. – Vol. 24. – № 1. – P. 1. – DOI: 10.1186/s40001-018-0359.

85. Cardiovascular Considerations After Cancer Therapy / A. Blaes, A. Nohria, S. Armenian [et al.] // JACC CardioOncol. – 2025. – Vol. 7. – № 1. – P. 1-19. – DOI: 10.1016/j.jaccao.2024.06.006.

86. Long-term cardiovascular health in adult cancer survivors / W.R. Naaktgeboren, M. de Linschoten, A.V.R.A. Graeff [et al.] // Maturitas. – 2017. – Vol. 105. – P. 37-45. – DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.05.014.

87. Long-term risk of cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer / A.W. van den Belt-Dusebout, J. Nuver, R. de Wit [et al.] // J Clin Oncol. – 2006. – Vol. 24. – № 3. – P. 467-475. – DOI: 10.1200/JCO.2005.02.71.

88. Исследование прогресса кардиотоксичности, вызванной ингибиторами иммунных контрольных точек PD-1/PD-L1 / С. Ян, И.В. Решетов, М.Г. Полтавская [и др.] // Фарматека. – 2024. – № 9. – С. 155-160. – DOI: 10.18565/pharmateca.2024.9.155-160.

89. Radiation and the heart: systematic review of dosimetry and cardiac endpoints / J.R. Niska, C.S. Thorpe, S.M. Allen [et al.] // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* – 2018. – Vol. 16. – № 12. – P. 931-950. – DOI: 10.1080/14779072.2018.1538785.

90. Past, present, and future of radiation-induced cardiotoxicity: refinements in targeting, surveillance, and risk stratification / C. Bergom, J.A. Bradley, A.K. Ng [et al.] // *JACC CardioOncol.* – 2021. – Vol. 3. – № 3. – P. 343-359. – DOI: 10.1016/j.jacc.2021.06.

91. Systematic review and updated recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group / M.J. Ehrhardt, J.M. Leerink, R.L. Mulder [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2023. – Vol. 24. – № 3. – P. e108-e120. – DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00012-8.

92. Междисциплинарный Консенсус Совета экспертов. Сердечно-сосудистая токсичность у онкологических больных вследствие химио- и лучевой терапии в современной клинической практике (Часть 1) / Ю. А. Васюк, Г. Е. Ройтберг, Ю. Н. Беленков [и др.] // *Профессорский журнал. Серия: Медицинские науки.* – 2024. – № 1-2. – С. 59-82. – DOI 10.18572/2658-7130-2024-1-2-59-82.

93. Междисциплинарный Консенсус Совета экспертов. Сердечно-сосудистая токсичность у онкологических больных вследствие химио- и лучевой терапии в современной клинической практике (часть 2) / Ю. А. Васюк, Г. Е. Ройтберг, Ю. Н. Беленков [и др.] // *Профессорский журнал. Серия: Медицинские науки.* – 2024. – № 3-4. – С. 25-51. – DOI 10.18572/2658-7130-2024-3-4-25-51.

94. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer / G.T. Armstrong, K.C. Oeffinger, Y. Chen [et al.] // *J Clin Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – № 29. – P. 3673-3680. – DOI: 10.1200/JCO.2013.49.3205.

95. Cancer survivors and cardiovascular diseases: from preventive strategies to treatment / D.D. Lisi, C. Madaudo, F. Macaione [et al.] // *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* – 2025. – Vol. 26. – № 1. – P. 8-17. – DOI: 10.2459/JCM.0000000000001681.

96. Кардиоваскулярная токсичность / М.В. Виценя, Ф.Т. Агеев, Р.В. Орлова [и др.] // Malignant tumours. – 2023. – Т. 13. – № 3s2-2. – С. 83-107. – DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-83-107.

97. Cardioprotective Strategy for Patients With Nonmetastatic Breast Cancer Who Are Receiving an Anthracycline-Based Chemotherapy: A Randomized Clinical Trial / L. Livi, G. Barletta, F. Martella [et al.] // JAMA oncology. – 2021. – Vol. 7. – № 10. – P. 1544-1549. – DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.3395.

98. Чибашова, А.В. Клинико-диагностическое значение нарушений функции эндотелия и сократительной способности миокарда у больных острым миелобластным лейкозом : специальность 3.1.18. «Внутренние болезни» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Чибашова Анжелика Владимировна; «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Самара, 2025. – 193 с.

99. Cardiovascular Toxicity in Patients Treated for Childhood Cancer: A Scientific Statement From the American Heart Association / T.D. Ryan, J.E. Bates, K.E. Kinahan [et al.] // Circulation. – 2025. – Vol. 151. – № 15. – P. e926-e943. – DOI: 10.1161/CIR.0000000000001308.

100. Association between genetic variants of transmembrane transporters and susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity: Current understanding and existing evidence / M.M. Ni, J.F. Yang, J. Miao [et al.] // Clinical Genetics. – 2024. – Vol. 105. – № 2. – P. 115-129.

101. Diagnosis, treatment, and prevention of cardiovascular toxicity related to anti-cancer treatment in clinical practice: an opinion paper from the working group on cardio-oncology of the Korean society of echocardiography / H. Kim, W.B. Chung, K.I. Cho [et al.] // J Cardiovasc Ultrasound. – 2018. – Vol. 26. – № 1. – P. 1-25. – DOI: 10.4250/jcu.2018.26.1.1.

102. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1 / H.-M. Chang, R. Moudgil, T. Scarabelli [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2017. – Vol. 70. – № 20. – P. 2536-2551. – DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1096.

103. Cardio-Oncology and Heart Failure: AL Amyloidosis for the Heart Failure Clinician: a Supplement to the Scientific Statement from the Heart Failure Society of America / M.W. Bloom, J.B. Vo, J.E. Rodgers [et al.] // Journal of cardiac failure. – 2025. – Vol. 31. – № 2. – P. 456-463. – DOI: 10.1016/j.cardfail.2024.08.046.

104. Risk-Based Primary Prevention of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association / S.S. Khan, K. Breathett, L.T. Braun [et al.] // Circulation. – 2025. – Vol. 151. – № 20. – P. e1006-e1026. – DOI: 10.1161/CIR.0000000000001307.

105. How to optimize goal-directed medical therapy (GDMT) in patients with heart failure / E. Newman, C. Kamanu, G. Gibson [et al.] // Current Cardiology Reports. – 2024. – Vol. 26. – № 9. – P. 995-1003. – DOI: 10.1007/s11886-024-02101-x.

106. SGLT2 Inhibitors in Cancer Patients: A Comprehensive Review of Clinical, Biochemical, and Therapeutic Implications in Cardio-Oncology / A. Greco, M.L. Canale, V. Quagliariello [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2025. – Vol. 26. – № 10. – DOI: 10.3390/ijms26104780.

107. From bench to bedside: investigating SGLT2 inhibitors as a novel strategy against chemotherapy-induced cardiomyopathy / R.J. Rivera, F. Muaref, S. Paika [et al.] // Frontiers in cardiovascular medicine. – 2025. – Vol. 12. – P. 1647747. – DOI: 10.3389/fcvm.2025.1647747.

108. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: eSMO consensus recommendations / G. Curigliano, D. Lenihan, M. Fradley [et al.] // Ann Oncol. – 2020. – Vol. 31. – № 2. – P. 171-190. – DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.023.

109. Incidence of venous thromboembolism after standard treatment in patients with epithelial ovarian cancer in Korea / W. Shin, S. Lee, M.C. Lim [et al.] // Cancer Med. – 2021. – Vol. 10. – № 6. – P. 2045-2053. – DOI: 10.1002/cam4.3797.

110. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial / B.P. Halliday, R. Wassall, A.S. Lota [et al.] // Lancet. – 2019. – Vol. 393. – № 10166. – P. 61-73. – DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32484-X.

111. Long-term follow-up assessment of cardiac safety in SAFE-HEaRt, a clinical trial evaluating the use of HER2-targeted therapies in patients with breast cancer and compromised heart function / K. Khoury, F. Lynce, A. Barac [et al.] // *Breast Cancer Res Treat.* – 2021. – Vol. 185. – № 3. – P. 863-868. – DOI: 10.1007/s10549-020-06053-y.

112. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology / P.A. Heidenreich, B. Bozkurt, D. Aguilar [et al.] // *American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines.* – 2022. – Vol. 145. – № 18. – P. e876-e894. – DOI: 10.1161/CIR.0000000000001062.

113. Друк, И.В. Кардиоваскулярные синдромы дисплазии соединительной ткани: характеристика клинических проявлений, прогнозирование течения, методология оказания лечебно-профилактической помощи : специальность 14.01.04. «Внутренние болезни» : диссертация ... доктора медицинских наук / Друк Инна Викторовна; Омский государственный медицинский университет. – Омск, 2015. – 317 с.

114. Skin autofluorescence as a factor of adverse prognosis in patients with peripheral atherosclerosis / N.A. Davydova, P.A. Lebedev, A.M. Ayupov [et al.] // *Saratov Medical Journal.* – 2023. – Vol. 4. – № 1. – P. e0101.

115. Cancer treatment-related cardiovascular toxicity in gynecologic malignancies: JACC: cardioOncology state-of-the-art review / S. Parashar, N. Akhter, E. Paplomata [et al.] // *JACC CardioOncol.* – 2023. – Vol. 5. – № 2. – P. 159-173. – DOI: 10.1016/j.jacc.2023.02.002.

116. Когония, Л.М. Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов и лучевой терапии у пациентов со злокачественными заболеваниями крови и солидными злокачественными новообразованиями / Л.М. Когония, М.О. Русанов, В.Е. Шикина // *Онкогематология.* – 2022. – Т. 17. – № 3. – С. 127-136. – DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-127-136.

117. Chemotherapy-related cardiotoxicity and its symptoms in patients with breast cancer: a scoping review / H. Kim, B. Hong, S. Kim [et al.] // Syst Rev. – 2024. – Vol. 13. – P. 167. – DOI: 10.1186/s13643-024-02588-z.

118. Physical and autonomic functionality in women with breast cancer pre and post chemotherapy: a case control study / B.L.S.C. Sousa, T.D.S. Rosa, V.O. Silvino [et al.] // BMC Sports Sci Med Rehabil. – 2024. – Vol. 16. – № 1. – P. 5. – DOI: 10.1186/s13102-023-00797-y.

119. Evidence of Better Autonomic, Metabolic and Psychological Profile in Breast Cancer Survivors Meeting Current Physical Activity Recommendations: An Observational Study / D. Lucini, M. Malacarne, W. Gatzemeier [et al.] // J Pers Med. – 2022. – Vol. 12. – № 2. – P. 273. – DOI: 10.3390/jpm12020273.

120. Cardiovascular Dysautonomia in Patients with Breast Cancer / V. Gerales, E. Caldeira, A. Afonso [et al.] // The Open Cardiovascular Medicine Journal. – 2022. – Vol. 16. – P. e187419242206271. – DOI: 10.2174/18741924-v16-e2206271.

121. Long-term and real-life incidence of cancer therapy-related cardiovascular toxicity in patients with breast cancer: a Swedish cohort study / L. Hubbert, P. Mallios, P. Karlström [et al.] // Front Oncol. – 2023. – Vol. 13. – P. 1095251. – DOI: 10.3389/fonc.2023.1095251.

122. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer / M.R. Mirza, B.J. Monk, J. Herrstedt [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2016. – Vol. 375. – P. 2154-2164. – DOI: 10.1056/NEJMoa1611310.

123. Blood pressure and body mass index in long-term survivors of testicular cancer / H. Sagstuen, N. Aass, S. Fosså [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 4980-4990. – DOI: 10.1200/JCO.2005.06.882.

124. Antineoplastic drugs inducing cardiac and vascular toxicity – An update / S. Barachini, S. Ghelardoni, Z.V. Varga [et al.] // Vascu Pharmacol. – 2023. – Vol. 153. – P. 107223. – DOI: 10.1016/j.vph.2023.107223.

125. Onco-Hypertension: A Continuously Developing Field between Cancer and Hypertension / S. Totolici, A.-M. Vrabie, E. Badila [et al.] // Int J Mol Sci. – 2024. – Vol. 25. – № 6. – P. 3442. – DOI: 10.3390/ijms25063442.

126. Chuquin, D. Hypertension in Cancer Survivors: A Review of the Literature and Suggested Approach to Diagnosis and Treatment / D. Chuquin, A. Abbate, W.M. Bottinor // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2022. – Vol. 80. – P. 522-530. – DOI: 10.1097/FJC.0000000000001342.

127. Hypertension and Prohypertensive Antineoplastic Therapies in Cancer Patients / D.C. Van Dorst, S.J. Dobbin, K.B. Neves [et al.] // Circ. Res. – 2021. – Vol. 128. – P. 1040-1061. – DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318051.

128. Variations of blood glucose in cancer patients during chemotherapy / J. Yang, B. Jia, Y. Qiao [et al.] // Nigerian Journal of Clinical Practice. – 2016. – Vol. 19. – № 6. – P. 704-708. – DOI: 10.4103/1119-3077.187323.

129. Effects of chemotherapy on serum lipids in chinese postoperative breast cancer patients / Q. Lu, X. Wu, Y. Zhu [et al.] // Cancer Manag Res. – 2020. – Vol. 12. – P. 8397-8408. – DOI: 10.2147/CMAR.S253397.

130. Adjuvant chemotherapy-associated lipid changes in breast cancer patients: a real-word retrospective analysis / T. He, C. Wang, Q. Tan [et al.] // Medicine. – 2020. – Vol. 99. – P. e21498. – DOI: 10.1097/MD.00000000000021498.

131. Metabolic and anthropometric changes in early breast cancer patients receiving adjuvant therapy / G. Arpino, C. De Angelis, G. Buono [et al.] // Breast Cancer Res Treat. – 2015. – Vol. 154. – P. 127-132. – DOI: 10.1007/s10549-015-3586-x.

132. Predictive value of a reduction in the level of high-density lipoprotein-cholesterol in patients with non-small-cell lung cancer undergoing radical resection and adjuvant chemotherapy: a retrospective observational study / F. Luo, K.M. Zeng, J.X. Cao [et al.] // Lipids Health Dis. – 2021. – Vol. 20. – P. 1-14. – DOI: 10.1186/s12944-021-01538-1.

133. Predictive value of chemotherapy-related high-density lipoprotein cholesterol (HDL) elevation in patients with colorectal cancer receiving adjuvant chemotherapy: an exploratory analysis of 851 cases / Y. Wang, Z.Q. Wang, F.H. Wang [et al.] // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7. – P. 57290-57300. – DOI: 10.18632/oncotarget.10145.

134. West, J. Complex dyslipidemia induced by lorlatinib therapy: A case study / J. West, A. Garg // *Journal of Clinical Lipidology*. – 2025. – Vol. 19. – № 1. – P. 178-182. – DOI: 10.1016/j.jacl.2024.10.003.
135. Cholesterol-recognition motifs in the transmembrane domain of the tyrosine kinase receptor family: the case of TRKB / C. Cannarozzo, S.M. Fred, M. Girysh [et al.] // *Eur J Neurosci*. – 2021. – Vol. 53. – P. 3311-3322. – DOI: 10.1111/ejn.15218.
136. Baseline Electrocardiographic Abnormalities in Pre-Treatment Cancer Compared With Non-Cancer Patients: A Propensity Score Analysis / L. Golemi, A. Sharma, A. Sarau [et al.] // *Cardiol Res*. – 2023. – Vol. 14. – № 3. – P. 237-239. – DOI: 10.14740/cr1466.
137. Electrolyte disorders in cancer patients: a systematic review / R. Berardi, M. Torniai, E. Lenci [et al.] // *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*. – 2019. – Vol. 5. – P. 79. – DOI: 10.20517/2394-4722.2019.008.
138. Early electrocardiographic changes associated with anticancer chemotherapy in a Sub-Saharan African population: a prospective cohort study / M. Guimeya, A. Dzudie, E. Ngouadjeu [et al.] // *BMC Cancer*. – 2026. – Vol. 26. – P. 737. – DOI: 10.1186/s12885-026-16067-2.
139. The Endogenous Lusitropic and Chronotropic Agent, B-Type Natriuretic Peptide, Limits Cardiac Troponin Release in Cancer Patients with an Early Impairment of Myocardial Relaxation Induced by Anthracyclines / M. Pierantonio, S. Emanuela, A. Grazia [et al.] // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2018. – Vol. 367. – № 3. – P. 518-527. – DOI: 10.1124/jpet.118.253104.
140. Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения – миф или реальность? / Ю.А. Васюк, Е.Ю. Шупенина, Е.О. Новосел [и др.] // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. – 2020. – Т. 35. – № 1. – С. 13-21. – DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21.

141. Crosslink between atrial fibrillation and cancer: a therapeutic conundrum / E. Nardi, C. Santoro, M. Prastaro [et al.] // *Cardiooncology*. – 2024. – Vol. 10. – P. 48. – DOI: 10.1186/s40959-024-00243-z.

142. Risk of myocardial infarction following capecitabine treatment in patients with gastrointestinal cancer – a nationwide registry-based study / J.W.D. Shanmuganathan, K. Kragholm, H. Yonis [et al.] // *Cardiooncology*. – 2025. – Vol. 11. – № 1. – P. 105. – DOI: 10.1186/s40959-025-00401-x.

143. Investigation of 5-fluorouracil cardiotoxicity in combinational therapy: Influence of risk factors and demographics in a Pakistani population / H. Raza, M. Javaid, W. Rehman [et al.] // *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. – 2025. – Vol. 31. – № 7. – P. 1037-1045. – DOI: 10.1177/10781552241275948.

144. Incidence of myocardial ischemia during treatment with capecitabine: a cohort study with Holter recording and cardiac biomarkers / A. Dyhl-Polk, M. Schou, K.K. Vistisen [et al.] // *Acta Oncol.* – 2025. – Vol. 64. – P. 837-847. – DOI: 10.2340/1651-226X.2025.43089.

145. Kaya, A.F. A multimodal approach to early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity: complementary roles of left ventricular global longitudinal strain, left atrial reservoir strain, and high-sensitivity troponin I / A.F. Kaya, M. Özbek // *J Cardiovasc Imaging*. – 2026. – Vol. 34. – P. 9. – DOI: 10.1186/s44348-026-00071-y.

146. Chemotherapy-Associated Cardiotoxicity: A Silent Threat Evidenced in a Retrospective Cohort Study/ F.A. Muñoz-Rossi, S. Cárdenas-Corredor, L.F.S. Osuna [et al.] // *Cureus*. – 2025. – Vol. 17. – № 2. – P. e78905. – DOI: 10.7759/cureus.78905.

147. Cancer, Inflammation, and Thrombosis: Drivers of Atrial Fibrillation in Oncology Patients / A. Awashra, H.A. Abdul-Hafez, M. Swalha [et al.] // *Clin Appl Thromb Hemost*. – 2025. – Vol. 17. – № 31. – P. 10760296251408388. – DOI: 10.1177/10760296251408388.

148. Кардиоваскулотоксические проявления противоопухолевой терапии: влияние на ремоделирование миокарда и сосудистого русла / Ю.Ю. Кириченко, И.С. Ильгисонис, Т.В. Иванова [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и*

профилактика. –2021. – Т. 20. – № 7. – С. 2923. – DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2923.

149. Bansal, M. Severe Multivessel Coronary Vasospasm Secondary to 5-Fluorouracil Mimicking ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction / M. Bansal, A. Mehta, S. Vallabhajosyula // Journal of the American College of Cardiology. – 2024. – Vol. 83. – Suppl. 13. – DOI: 10.1016/S0735-1097%2824%2905319-1.

150. Cisplatin, environmental metals, and cardiovascular disease: an urgent need to understand underlying mechanisms / S.C. Clasen, P.C. Dinh Jr., L. Hou [et al.] // Cardiooncology. – 2021. – Vol. 7. – № 1. – P. 34. – DOI: 10.1186/s40959-021-00120-z.

151. Multidimensional perspectives on cancer therapy-induced cardiotoxicity: characteristics, mechanisms, biomarkers, psychological stress effects, and treatment progress / H. Chen, L. Zhang, M. Liu [et al.] // Cancer Pathogenesis and Therapy. – 2026. – Vol. 4. – № 5. – P. 362-382. – DOI: 10.1016/j.cpt.2025.12.003.

152. Hamo, C.E. Cancer and Heart Failure: Understanding the Intersection / C.E. Hamo, M.W. Bloom // Card Fail Rev. – 2017. – Vol. 3. – № 1. – P. 66-70. – DOI: 10.15420/cfr.2016:24:2.

153. Exploring the relationship between anastasis and mitochondrial ROS-mediated ferroptosis in metastatic chemoresistant cancers: a call for investigation / Y. Cao, C. Lu, X. Yang [et al.] // Front Immunol. – 2024. – Vol. 15. – P. 1428920.

154. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management / G. Curigliano, D. Cardinale, S. Dent [et al.] // CA Cancer J Clin. – 2016. – Vol. 66. – 4. – P. 309-325. – DOI: 10.3322/caac.21341.

155. Королева, И.А. Профилактика и лечение канцер-ассоциированных тромбозов при проведении химиотерапии / И.А. Королева, М.В. Копп // Поддерживающая терапия в онкологии. – 2024. – Т. 1. – № 2. – С. 32-44. – DOI: 10.17650/3034-2473-2024-1-2-32-44.

156. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 2 // Злокачественные опухоли. –2025. – Т. 15(3s2). – С. 104-127.

157. Алябьева, А.А. Кардиологические эффекты, вызванные применением антиметаболитов в химиотерапии онкологических заболеваний / А.А. Алябьева,

Г.С. Маль // CardioСоматика. – 2021. – Т. 12. – № 3. – С. 177-182. – DOI: 10.26442/22217185.2021.3.201098.

158. Cardiovascular Disease Risk Among Cancer Survivors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / R. Florido, N.R. Daya, C.E. Ndumele [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2022. – Vol. 80. – № 1. – P. 22-32. – DOI: 10.1016/j.jacc.2022.04.042.

159. 5-Fluorouracil-induced Pericarditis: Uncommon Cardiac Toxicity with a Common Cancer Drug / D. Kukreja, M. Verma, L. Gailson [et al.] // NMO Journal. – 2023. – Vol. 17. – № 2. – P. 107-108. – DOI: 10.4103/JNMO.JNMO_14_23.

160. Anthracycline-induced cardiotoxicity in patients with early-stage breast cancer: the Canadian Cancer Trials Group (CCTG) MA.21 experience / S.F. Dent, J. Botros, M. Rushton [et al.] // Breast Cancer Res Treat. – 2020. – Vol. 184. – № 3. – P. 733-741. – DOI: 10.1007/s10549-020-05887-w.

161. Pai, V.B. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention / V.B. Pai, M.C. Nahata // Drug Saf. – 2000. – Vol. 22. – № 4. – P. 263-302. – DOI: 10.2165/00002018-200022040-00002.

162. Поперечное исследование распределения сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска у пациентов с раком предстательной железы с потенциальными показаниями для эндокринной терапии / С. Ян, Ю.С. Агакина, М. Хэ [и др.] // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». – 2025. – № 3. – С. CLIN.8. – DOI: 10.20340/vmi-rvz.2025.3.CLIN.8.

163. Prevalence and clinical risk factors of cardiovascular disease in patients with cancer: a cross-sectional study / C. Jiang, Y.-X. Chen, Q.-S. Geng [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. – 2025. – Vol. 25. – № 1. – P. 526. – DOI: 10.1186/s12872-025-04976-2.

164. Association of body mass index and cardiotoxicity related to anthracyclines and trastuzumab in early breast cancer French CANTO cohort study / E.G. Kabore, C. Guenancia, I. Vaz-Luis [et al.] // PLoS Med. – 2019. – Vol. 16. – № 12. – P. e1002989. – DOI: 10.1371/journal.pmed.1002989.

165. Prevalence and clinical risk factors of cardiovascular disease in patients with cancer: a cross-sectional study / C. Jiang, Y.-X. Chen, Q.-S. Geng [et al.] // *BMC Cardiovascular Disorders*. – 2025. – Vol. 25. – № 1. – P. 526. – DOI: 10.1186/s12872-025-04976-2.

166. Garg, K. A Step-by-Step Guide to Selecting an Optimal Cut-Off Value Based on the Receiver Operating Characteristic and Youden Index in Methods Designed to Diagnose Lyme Disease / K. Garg, S. Campolonghi // *Methods Mol Biol*. – 2024. – № 2742. – P. 69-76. – DOI: 10.1007/978-1-0716-3561-2_5.

167. López-Candales, A. Increased Prevalence of Fragmented QRS in Randomly Selected Group of Multiple Myeloma Patients: A Pilot Study to Assess Prevalence / A. López-Candales, F. Habash, S. Vallurupalli // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13. – № 12. – P. e20635. – DOI: 10.7759/cureus.20635.

168. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe / SCORE2 working group, ESC Cardiovascular risk collaboration // *European Heart Journal*. – 2021. – Vol. 42. – № 25. – P. 2439-2454. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehab309.

169. Development and Validation of the American Heart Association's PREVENT Equations / S.S. Khan, K. Matsushita, Y. Sang [et al.] // *Circulation*. – 2024. – Vol. 149. – № 6. – P. 430-449. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067626.

170. Монахов, А.Р. Прогностическое моделирование и оптимизация результатов трансплантации печени у детей : специальность 14.01.24. «Трансплантология и искусственные органы» : диссертация ... доктора медицинских наук / Монахов Артём Рашидович; «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В. И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2026. – 270 с.

171. The Framingham risk score underestimates the risk of cardiovascular events in the HER2-positive breast cancer population / W. Law, C. Johnson, M. Rushton [et al.] // *Curr Oncol*. – 2017. – Vol. 24. – № 5. – P. e348-e353. – DOI: 10.3747/co.24.3684.

172. Prevalence of primary and secondary hypertension among hospitalized patients with cancer in the United States / C. Park, S. Han, K.P. Litten [et al.] // *Chronic Illn.* – 2023. – Vol. 21. – № 1. – P. 42-55. – DOI: 10.1177/17423953231196613.

173. The Association of Healthy Aging with Multimorbidity: IKARIA Study / A. Foscolou, C. Chrysohoou, K. Dimitriadis [et al.] // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13. – № 4. – P. 1386. – DOI: 10.3390/nu13041386.

174. Risk factors from Framingham risk score for anthracyclines cardiotoxicity in breast cancer: A systematic review and meta-analysis / H. Jin, J. Xu, Z. Sui [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2023. – Vol. 10. – P. 1101585. – DOI: 10.3389/fcvm.2023.1101585.

175. Deleterious effects of hyperactivity of the renin-angiotensin system and hypertension on the course of chemotherapy-induced heart failure after doxorubicin administration: a study in ren-2 transgenic rat / P. Kala, H. Bartušková, J. Pit'ha [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21. – P. 9337. – DOI: 10.3390/ijms21249337.

176. Divergent cardiac effects of angiotensin II and isoproterenol following juvenile exposure to doxorubicin / K. Agostinucci, M. Grant, D. Seelig [et al.] // *Front Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 9. – P. 742193. – DOI: 10.3389/fcvm.2022.742193.

177. Anthracycline-induced cardiotoxicity and renin-angiotensin-aldosterone system-from molecular mechanisms to therapeutic applications / P. Sobczuk, M. Czerwińska, M. Kleibert [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2022. – Vol. 27. – P. 295-319. – DOI: 10.1007/s10741-020-09977-1.

178. Prognostic Performance of a Modified HFA-ICOS Tool for Prediction of Cardiovascular Complications in Cancer Patients / M.N. Gynnild, V. Vinje-Jakobsen, J. Holtrop [et al.] // *JACC Adv.* – 2025. – Vol. 4. – № 12. – P. 102344. – DOI: 10.1016/j.jacadv.2025.102344.

179. Иванова, А.А. Роль сердечного тропонина I в прогнозировании неблагоприятных сердечно-сосудистых событий : специальность 3.1.20. «Кардиология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Иванова Анна Александровна; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2025. – 119 с.

180. Aluganti Narasimhulu, C. Doxorubicin-induced apoptosis enhances monocyte infiltration and adverse cardiac remodeling in diabetic animals / C. Aluganti Narasimhulu, D. Singla // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2022. – Vol. 100. – P. 441-452. – DOI: 10.1139/cjpp-2021-0596.

181. Combined administration of metformin and atorvastatin attenuates diabetic cardiomyopathy by inhibiting inflammation, apoptosis, and oxidative stress in type 2 diabetic mice / W. Jia, T. Bai, J. Zeng [et al.] // *Front Cell Dev Biol.* – 2021. – Vol. 9. – P. 634900. – DOI: 10.3389/fcell.2021.634900.

182. Glutathione *S*-transferase P protects against cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in mice / D.J. Conklin, P. Haberzettl, G. Jagatheesan [et al.] // *Toxicology and Applied Pharmacology.* – 2015. – Vol. 285. – № 2. – P. 136-148. – DOI: 10.1016/j.taap.2015.03.029.

183. Lung cancer and cardiovascular disease: Common pathophysiology and treatment-emergent toxicity / M. El-Rayes, I. Nardi Agmon, C. Yu [et al.] // *JACC: CardioOncology.* – 2025. – Vol. 7. – № 4. – P. 325-344. – DOI: 10.1016/j.jacc.2025.05.003.

184. Long-Term Risk of Cardiovascular Disease Associated With Contemporary Left-Sided Radiation Therapy for Breast Cancer / E. Nakajima, L. Nguyen, N. Liu [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology (JACC).* – 2024. – Vol. 83. – № 13. – P. 2327. – DOI: 10.1016/S0735-1097(24)04317-1.

185. Карпуть, И.А. Предикторы ранней кардиотоксичности на фоне химиотерапии рака молочной железы доксорубицином у пациентов из группы среднего и низкого риска согласно оценке HFA-ICOS / И.А. Карпуть // *Здравоохранение. Healthcare.* – 2024. – № 7. – С. 44-50.

186. Стратификация риска и первичная профилактика кардиотоксичности химиотерапии / С.Н. Шилов, Е.Н. Березикова, Е.Т. Бобылева [и др.] // *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* – 2024. – Т. 39. – № 4. – С. 187-193. – DOI: 10.29001/2073-885-2024-39-4-187-193.

187. Association of cardiorespiratory fitness with risk of adverse cardiovascular outcomes in cancer patients: a cohort study / Y. Wang, X. Song, T. Xu [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2025. – Vol. 12. – P. 1569944.

188. Feng, Y.-y. Clinical Application of the Heart Rate Deceleration Capacity Test to Predict Epirubicin-induced Cardiotoxicity / Y.-y. Feng, Z.-j. Yang // *J Cardiovasc Pharmacol*. – 2015. – Vol. 66. – № 4. – P. 371-375. – DOI: 10.1097/FJC.0000000000000289.

189. Philip, L.J. Baseline blood pressure and development of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines: A systematic review / L.J. Philip, S.G. Findlay, J.H. Gill // *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. – 2022. – Vol. 15. – P. 200153. – DOI: 10.1016/j.ijcrp.2022.200153.

190. Independent and Incremental Value of ECG Markers for Prediction of Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction / I. Ibtida, X. Ma, M. Al-Sadawi [et al.] // *JAHA*. – 2025. – Vol. 14. – № 10. – DOI: 10.1161/JAHA.124.039203.

191. Predictability of cardiotoxicity: Experience of a Belgian cardio-oncology clinic / J.E.J. Jacobs, I. Guler, J. Duchenne [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2022. – Vol. 363. – P. 119-122. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.06.063.

192. 4-Year Experience of the Cardio-Oncology Center of Sechenov University: Single-Center Epidemiological Study / Y.Y. Kirichenko, I.S. Ilgisonis, A.D. Chernichkina [et al.] // *Kardiologiya*. – 2024. – Vol. 64. – № 10. – P. 32-39. – DOI: 10.18087/cardio.2024.10.n2768.

193. A first approach to identifying cardiotoxic effects of breast cancer chemotherapeutic treatment in Kazakhstan / Z. Tlegenova, S. Balmagambetova, B. Zholdin [et al.] // *Journal volume & issue*. – 2022. – Vol. 19. – № 1. – P. 28-35. – DOI: 10.23950/jcmk/11412.

194. Гражданкин, А.А. Анестезиологическое обеспечение пациентов с сердечно-сосудисто-почечно-метаболическим синдромом : специальность 3.1.12. «Анестезиология и реаниматология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Гражданкин Александр Александрович; «Новосибирский государственный

медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Уфа, 2025. – 118 с.

195. Prognostic impact of cancer therapy – related cardiotoxicity on oncologic outcomes / A. Mehta, N. Vadhavkar, H. Gedela [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2026. – Vol. 44. – Suppl. 16. – P. e24023. – DOI: 10.1200/JCO.2026.44.16_suppl.e24023.

196. Associations between cardiometabolic comorbidities and mortality in adults with cancer: multinational cohort study / V. Davila-Batista, V. Viallon, E. Fontvieille [et al.] // *BMJ Medicine*. – 2025. – Vol. 4. – № 1. – DOI: 10.1136/bmjmed-2024-000909.

197. Navigating cardiotoxicity in breast cancer therapy: evaluating the predictive strength of the hfa-icos risk stratification tool / E.C. Guerra, N.G. Espinola-Zavaleta, A. Barac [et al.] // *JACC*. – 2025. – Vol. 85. – № 12. – Suppl. A. – P. 2862. – DOI: 10.1016/S0735-1097(25)03346-7.

198. Prognostic value of HFA-ICOS risk assessment for cancer therapy-related cardiovascular toxicity in adults with acute lymphoblastic leukemia / L.E. Valdovinos-Elizalde, F.A. Rios-Olais, J.H. Hernandez-Felix [et al.] // *Leuk Lymphoma*. – 2026. – Vol. 67. – № 2. – P. 315-323. – DOI: 10.1080/10428194.2025.2583445.

199. Use of cardiac biomarkers to improve initiation of cardioprotective therapy in patients with breast cancer receiving cardiotoxic chemotherapy in a multidisciplinary cancer center / R. Patel, A. Zarifa, T. Bajwa [et al.] // *JCO Oncology Practice*. – 2024. – Vol. 20. – № 10. – P. 344-344. – DOI: 10.1200/OP.2024.20.10_suppl.344.

200. Healthcare Management in Cardio-Oncology, Clinical Strategies and Future Perspectives: A Narrative Review / V. Quagliariello, M. Berretta, F. Maurea [et al.] // *Healthcare (Basel)*. – 2025. – Vol. 13. – № 20. – P. 2599. – DOI: 10.3390/healthcare13202599.

201. Prevention and management of cardiovascular disease in adults with cancer: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) and Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) clinical practice statement / S.

Dent, M.B. Nadler, A. Blaes [et al.] // Support Care Cancer. – 2026. – Vol. 34. – № 6. – P. 590. – DOI: 10.1007/s00520-026-10741-8.

202. Anthracycline-induced cardiomyopathy: risk prediction, prevention and treatment / I. Fabiani, M. Chianca, C.M. Cipolla [et al.] // Nature Reviews Cardiology. – 2025. – Vol. 22. – № 8. – P. 551-563. – DOI: 10.1038/s41569-025-01126-1.

203. A multidisciplinary approach for treatment choice in cancer patients with cardiovascular diseases: Experience of a large municipal hospital / E. Shavarova, S. Parts, N. Ezhova [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2025. – Vol. 43. – № 16. – P. e24022-e24022. – DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.e24022.

204. First ESC Guidelines on managing cardiac toxicity related to cancer treatments / A.R. Lyon, T. López-Fernández, L.S. Couch [et al.] // European Heart Journal, Cardiovasc Pharmacother. – 2022. – Vol. 9. – № 1. – P. 4-5. – DOI: 10.1093/ehjcvp/pvac051.

205. Wolfe, K.K. Critical Illness and Cardiac Dysfunction in Anthracycline-Exposed Pediatric Oncology Patients / K.K. Wolfe, J. Reichek, L.E. Marsillio // Pediatric Critical Care Medicine. – 2019. – Vol. 20. – № 7. – P. 595-602. – DOI: 10.1097/PCC.0000000000001915.

206. Chemotherapy Agents Alter Plasma Lipids in Breast Cancer Patients and Show Differential Effects on Lipid Metabolism Genes in Liver Cells / M. Sharma, J. Tuaine, B. McLaren [et al.] // PLOS One. – 2016. – Vol. 11. – № 1. – P. e0148049. – DOI: 10.1371/journal.pone.0148049.

207. Антюфеева, О.Н. Прогностическая роль ранних маркеров повреждения миокарда и показателей оксидативного стресса в кардиотоксических эффектах химиотерапии лимфом агрессивного типа : специальность 3.1.20. «Кардиология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Антюфеева Ольга Николаевна; Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 190 с.

208. Dynamic cardiac changes in low cardiovascular risk patients with triple negative breast cancer treated with chemo-immunotherapy / J.P. Nessler, K.D. Silos, O.

Peony [et al.] // Cardio-Oncology. – 2025. – Vol. 11. – P. 62. – DOI: 10.1186/s40959-025-00361-2.

209. Predicting Anthracycline-Induced Cardiotoxicity Using the HFA-ICOS Risk Score: A Validation Study From AIC Registry / A. Suzuki, K. Inoue, T. Machino-Ohtsuka [et al.] // JACC Asia. – 2026. – Vol. 6(8 Pt 1). – P. 1589-1592. – DOI: 10.1016/j.jacasi.2026.04.036.

210. Multidimensional Determinants of Cardiovascular Mortality in Tongue Cancer Survivors: A Population-Based Cohort Study Leveraging SEER Data / Y. Xinyi, I. V. Reshetov, M. G. Poltavskaya [et al.] // Head and Neck. – 2025. – Vol. 13. – № 4. – P. 27-35.

211. Research progress on deep learning in magnetic resonance imaging-based diagnosis and treatment of prostate cancer: a review on the current status and perspectives / Y. Xinyi, H. Mingze, Y. Cao [et al.] // Frontiers in Oncology. – 2023. – Vol. 13. – P.1189370. – DOI: 10.3389/fonc.2023.1189370.

212. Emerging insights into epigenetics and hematopoietic stem cell trafficking in age-related hematological malignancies / Y. Xinyi, I.V. Reshetov, M.B. Narasimha [et al.] // Stem Cell Research & Therapy. – 2024. – Vol. 15. – № 1. – P. 401. – DOI: 10.1186/s13287-024-04008-4.

213. Unleashing novel horizons in advanced prostate cancer treatment: investigating the potential of prostate specific membrane antigen targeted nanomedicine based combination therapy / Y. Xinyi, C. Changliang, Z. Jiang [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2023. – Vol. 14. – P. 1265751. – DOI: 10.3389/fimmu.2023.1265751.

214. Advancements in nanomedicine: Precision delivery strategies for male pelvic malignancies – Spotlight on prostate and colorectal cancer / Y. Guodong, C. Yu, Y. Xinyi [et al.] // Exp Mol Pathol. – 2024. – Vol. 137. – P. 104904. – DOI: 10.1016/j.yexmp.2024.104904.