Международный научно-теоретический и прикладной журнал ISSN 2070-0997

Выходит с 2004 г. Technologies of Living Systems

т. 15, № 6, 2018

ТЕХНОЛОГИИ ЖИВЫХ СИСТЕМ

Включен в перечень ВАК

Главный редактор – академик РАН А.А. Камалов

Редакционный совет:

акад. РАН С.М. Алдошин, акад. РАН А.И. Арчаков, чл.-корр. РАН Л.Б. Буравкова, акад. РАН В.А. Быков, акад. РАН Ю.А. Владимиров, чл.-корр. РАН С.Д. Варфоломеев, д.м.н., акад. РАН А.И. Григорьев, акад. РАН С.И. Колесников, акад. РАН В.А. Кубышкин, акад. РАН И.А. Рогов, акад. РАН К.Г. Скрябин, акад. РАН В.А. Ткачук, акад. РАН В.А. Тутельян, акад. РАН И.Б. Ушаков, акад. РАН Р.М. Хаитов, д.т.н., проф. С.И. Щукин

Редакционная коллегия:

чл.-корр. РАН Н.Е. Кушлинский, д.м.н., проф. В.С. Акопян, к.м.н. Ж.А. Акопян, д.ф.-м.н., проф. В.В. Александров, **д.б.н., проф. Ю.В. Архипенко (зам. гл. редактора),** д.ф.-м.н., проф. О.В. Бецкий, проф. Н. Ватанабе (Япония), д.м.н., проф. В. Гольцев (Болгария), д.м.н. А.И. Дорохин, проф. П. Зилла (ЮАР), д.т.н. О.А. Легонькова, проф. Дж. Лоуэнстейн (Аргентина), д.м.н., проф. В.Ю. Мареев, д.м.н., проф. В.Б. Матвеев, д.б.н., проф. И.В. Матвейчук, **чл.-корр. РАН С.Т. Мацкеплишвили (зам. гл. редактора),** д.м.н. Я.А. Орлова, д.м.н., проф. Е.П. Павликова, д.м.н., проф. Е.В. Парфенова, д.ф.-м.н., проф. Ю.А. Пирогов, **д.б.н., проф. В.В. Розанов (зам. гл. редактора), к.м.н., доцент Л.М. Самоходская (отв. редактор),** д.м.н., проф. А.Е. Северин, д.б.н., проф. Т.В. Серебровская (Украина), д.ф.-м.н., проф. В.А. Твердислов, проф. Л. Фразин (США), д.т.н., проф. Д.И. Цыганов, д.ф.-м.н., проф. А.П. Черняев

Editor–in–Chief – Academician of RAS A.A. Kamalov

Editorial Council:

Academician RAS S.M. Aldoshin, Academician RAS A.A. Archakov, Corresponding Member of RAS L.B. Buravkova, Academician RAS, V.A. Bykov, Academician RAS Yu. A. Vladimirov, Academician RAS A.I. Grigoriev, Academician RAS R.M. Haitov, Academician RAS S.I. Kolesnikov, Academician RAS V.A. Kubyshkin, Academician RAS I.A. Rogov, Academician RAS K.G. Skryabin, Academician RAS V.A. Tkachuk, Academician RAS V.A. Tutelyan, Academician RAS I.B. Ushakov, Corresponding Member of RAS S.D. Varfolomeev, prof., Dr.Sc. (Techn.) S.I. Schukin

Editorial Board:

Corresponding Member RAS N.E. Kushlinskii, prof., Dr.Sc. (Med.) V.S. Akopyan, Ph.D. (Med.) Zh.A. Akopyan, prof., Dr.Sc. (Phys.-Math.) V.V. Aleksandrov, **prof., Dr.Sc. (Biol.) Yu.V. Arkhipenko (deputy editor-in-chief),** prof., Dr.Sc. (Phys.-Math.) O.V. Betskii, Dr.Sc. (Phys.-Math.) A.P. Chernyaev, Dr.Sc. (Med.) A.I. Dorokhin, prof. MD L. Frazin (USA), prof., Dr.Sc. (Biol.) V. Goltsev (Bulgaria), Dr.Sc. (Techn.) O.A. Legon'kova, prof. MD J. Lowenstein (Argentina), prof., Dr.Sc. (Med.) V.Yu. Mareev, **Corresponding Member of RAS S.T. Matskeplishvili (deputy editor-in-chief),** prof., Dr.Sc. (Med.) V.B. Matveev, prof., Dr.Sc. (Biol.) I.V. Matveychuk, Dr.Sc. (Med.) Ya.A. Orlova, prof., Dr.Sc. (Med.) E.P. Pavlikova, prof., Dr.Sc. (Med.) Ye.V. Parfyonova, prof., Dr.Sc. (Phis.-Math.) Yu.A. Pirogov, **prof., Dr.Sc. (Biol.) V.V. Rozanov (deputy editor-in-chief), Ph.D. (Med.), Associate Prof. L.M. Samokhodskaya (editor-in-chief),** prof., Dr.Sc. (Med.) A.E. Severin, prof., Dr.Sc. (Med.) T.V. Serebrovskaya (Ukraine), prof., Dr.Sc. (Phys.-Math.) V.A. Tverdislov, prof., Dr.Sc. (Techn.) D.I. Tsyganov, prof. MD N. Watanabe (Japan), prof. MD P. Zilla (South Africa).

Содержание

Сердечно-сосудистые осложнения при лечении онкологических заболеваний (кардиоонкология): профилактика, диагностика, лечение – согласованное мнение экспертов
Мацкеплишвили С.Т., Потиевская В.И., Поповкина О.Е., Болотина Л.В., Шкляева А.В., Полуэктова М.В., Буравихина Т.А., Дячук Л.И., Асымбекова Э.У., Тугеева Э.Ф., Ушерзон М.Б., Бузиашвили Ю.И., Камалов А.А., Каприн А.Д. **3**

Contents

Cardiovascular complications of oncology treatment (cardiooncology): prevention, diagnosis, treatment – the consensus of experts
Matskeplishvili S.T., Potievskaya V.I., Popovkina O.E., Bolotina L.V., Shklyaeva A.V., Poluektova M.V., Buravikhina T.A., Dyachuk L.I., Asymbekova E.U., Tugeeva E.F., Usherzon M.B., Buziashvili Y.I., Kamalov A.A., Kaprin A.D. **35**

Все статьи, представленные в данном выпуске журнала, соответствуют номенклатуре специальностей научных работников (Приказ Минобрнауки РФ от 11.08.2009 № 294) по отраслям физико-математических, биологических и медицинских наук.

"Tekhnologii zhivykh sistem" (Technologies of Living Systems) is a scientific and technical journal elucidating fundamental and applied problems of life sciences. Established in 2004.

Необходимую информацию о журнале и полный список опубликованных статей, а также аннотации к ним Вы найдете на нашем сайте http://www.radiotec.ru, а также в журнале «Технологии живых систем» № 5 2018 г.

Учредитель: ЗАО «Издательство «Радиотехника».
Свидетельство о регистрации ПИ № 77-15235 от 28 апреля 2003 г.

Сдано в набор 2.11.18. Подписано в печать 26.11.18. Печ. л. 5,25. Тираж 300 экз. Изд. № 118.
107031, Москва, К-31, Кузнецкий мост, д. 20/6. Тел. (495) 625-92-41. Тел./факс (495) 621-48-37.
E-mail: info@radiotec.ru, http: //www. radiotec.ru/

Дизайн и допечатная подготовка ООО «САЙНС-ПРЕСС».

ISSN 2070-0997©ООО «Издательство «Радиотехника», 2018 г.
Незаконное тиражирование и перевод статей, включенных в журнал, в электронном и любом другом виде запрещено и карается административной и уголовной ответственностью по закону РФ «Об авторском праве и смежных правах»

УДК 616-006

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (КАРДИООНКОЛОГИЯ): ПРОФИЛАКТИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ – СОГЛАСОВАННОЕ МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

С.Т. Мацкеплишвили, В.И. Потиевская, О.Е. Поповкина, Л.В. Болотина, А.В. Шкляева, М.В. Полуэктова, Т.А. Буравихина, Л.И. Дячук, Э.У. Асымбекова, Э.Ф. Тугеева, М.Б. Ушерзон, Ю.И. Бузиашвили, А.А. Камалов, А.Д. Каприн

Сформулированы вопросы кардиоонкологии – нового междисциплинарного направления, касающегося сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой химио- и лучевой терапии; представлены основные виды кардиотоксичности, методы их выявления, предотвращения и лечения; показаны возможности новых биомаркеров и методов инструментального обследования при ранней доклинической диагностике патологических процессов; рассмотрено лечение развивавшихся нарушений в зависимости от преобладающих клинических синдромов.

Ключевые слова: *кардиоонкология, кардиотоксичность, антрациклиновая кардиомиопатия, лучевой перикардит, дисфункция миокарда, аритмия, ишемия, лечение рака, дозозависимые эффекты, биомаркеры, эхокардиография.*

This expert consensus reviews the new clinical discipline – cardio-oncology – an interdisciplinary specialty dealing with cardiovascular complications of before, during and after cancer chemo- and radiotherapy. Main cardiotoxicity types are discussed covering specific methods of their diagnosis, prevention and treatment. Particular attention is addressed to the use of novel biomarkers and diagnostic investigations for early preclinical evaluation of pathological processes, and also to treatment of different disturbances according to prevailing clinical syndromes.

Keywords: *cardiooncology, cardiovascular toxicity, anthracycline-induced cardiomyopathy, radiotherapy-induced pericarditis, myocardial dysfunction, arrhythmia, ischemia, cancer treatment, dose-dependent effects, biomarkers, echocardiography.*

DOI: 10.18127/j20700997-201806-01

© Авторы, 2018
© ООО «Издательство «Радиотехника», 2018

Симон Теймуразович Мацкеплишвили – *член-корреспондент РАН, профессор, зам. директора по научной работе, Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова*

В.И. Потиевская – *д.м.н., гл. научный сотрудник, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России (Москва)*

E-mail: vera.pot@mail.ru

О.Е. Поповкина – *к.м.н., ст. научный сотрудник, отделение фотодинамической терапии; врач-кардиолог, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России (г. Обнинск)*

Л.В. Болотина – *д.м.н., зав. отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России (Москва)*

А.В. Шкляева – *к.м.н., зав. отделением функциональной диагностики и физиотерапии – врач функциональной диагностики, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России (г. Обнинск)*

М.В. Полуэктова – *к.б.н., зав. отделом и отделением лабораторной диагностики Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии Минздрава России (г. Обнинск); Член Ассоциации специалистов и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины», Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии*

Современные достижения в медицине значительно улучшили результаты лечения онкологических пациентов, но, в то же время, увеличилась частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), вызванных побочными эффектами противоопухолевого лечения [1]. В довольно значимом числе случаев именно они

© Авторы, 2018
© ООО «Издательство «Радиотехника», 2018

Т.А. Буравихина – *д.м.н., зав. отделением функциональной диагностики, Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва)*

Л.И. Дячук – *к.м.н., зав. отделением кардиологии, Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва)*

Э.У. Асымбекова – *д.м.н., вед. науч. сотрудник, клинико-диагностическое отделение, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева МЗ РФ (Москва)*

Э.Ф. Тугеева – *д.м.н., ст. науч. сотрудник, клинико-диагностическое отделение Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева МЗ РФ (Москва)*

М.Б. Ушерзон – *к.м.н., ст. научный сотрудник, клинико-диагностическое отделение, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева МЗ РФ (Москва)*

Юрий Иосифович Бузиашвили – *академик РАН, профессор, руководитель клинико-диагностического отделения, зам. директора по научной работе, Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева МЗ РФ (Москва)*

Армаис Альбертович Камалов – *академик РАН, профессор, директор, Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова; зав. кафедрой урологии и андрологии, Факультет фундаментальной медицины, МГУ им. М.В. Ломоносова*

E-mail: armais.kamalov@rambler.ru

А.Д. Каприн – *академик РАН, профессор, ген.директор, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии МЗ РФ; директор, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена, главный онколог МЗ РФ*

могут привести к преждевременной заболеваемости и смертности среди выживших онкологических пациентов [2]. Лечение многих злокачественных процессов требует применения химиотерапевтических средств и лучевой терапии. Эти методы существенно улучшают выживаемость при онкологических заболеваниях, но часто являются причиной появления кардиотоксических эффектов в ранние или отдаленные сроки после лечения, проявляющихся нарушениями ритма, поражением клапанного аппарата сердца, перикардитами, некрозом миокарда, сердечной недостаточностью (СН) и др. [3].

Для определения данных осложнений лечения онкологических пациентов был предложен термин «кардиотоксичность», который включает в себя различные нежелательные явления, приводящие к нарушению деятельности сердечно-сосудистой системы (ССС) на фоне лекарственной и лучевой терапии [4,5]. Кардиотоксичность чаще всего выявляется при использовании многокомпонентных схем лечения, комбинации химиотерапии и лучевой терапии, применении высокодозной химиотерапии. Кардиотоксичность не только является следствием прямого воздействия лечения на сердечную функцию и структуру, но также и может быть причиной ускоренного развития ССЗ, особенно при наличии известных факторов риска.

С учетом несомненной медицинской и социальной значимости данной проблемы, было сформулировано новое междисциплинарное направление, занимающееся изучением всех аспектов кардиотоксичности, включая ее предотвращение, раннюю диагностику и лечение, которое получило название «Кардиоонкология».

На сегодняшний день существует обширное количество исследований и опубликовано довольно много данных, касающихся отдельных специфических проявлений фармакологической и постлучевой кардиотоксичности. Однако до настоящего времени отсутствует единое представление об основных профилактических, диагностических, терапевтических и реабилитационных подходах к данной проблеме. Европейским кардиологическим обществом в 2016 году был опубликован «Меморандум по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности» [6], но, тем не менее, остается немало важных вопросов, касающихся тактики обследования и лечения подобных пациентов.

Важно отметить, что, помимо кардиотоксичности, в рамках кардиоонкологии также рассматриваются и вопросы стратификации риска кардиальных осложнений у пациентов с сочетанием онкологического заболевания и ранее выявленных сердечно-сосудистых заболеваний. Проблема сопутствующей кардиальной патологии и возникновения сердечно-сосудистых осложнений после хирургических методов лечения онкологических заболеваний также включена в сферу этого направления, так как декомпенсация кардиальной патологии существенно влияет на результаты лечения.

Учитывая все вышесказанное, а также в связи с отсутствием единых Российских рекомендаций по кардиоонкологии, объединяющих и дополняющих важные, но узконаправ-

ленные документы по отдельным направлениям в этой области медицинских знаний, группой экспертов были проанализированы имеющиеся на сегодняшний день данные российских и зарубежных исследований и были сформулированы следующие позиции, касающиеся этиологии и патофизиологии, клинического течения, возможных подходов и алгоритмов предотвращения, диагностики и лечения сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии.

Группа экспертов рассматривает этот документ как возможную предпосылку к созданию Национальных рекомендаций по кардиоонкологии и приглашает к сотрудничеству всех заинтересованных специалистов, ведущих научные и клинические исследования в данной междисциплинарной области современной медицины.

Краткая информация. Сердечно-сосудистые заболевания, связанные с онкологическими заболеваниями и их лечением

Сердечно-сосудистые осложнения, вызванные лечением рака, можно разделить на 9 основных категорий.

1. Кардиомиопатия и сердечная недостаточность (СН).
2. Ишемическая болезнь сердца (ИБС).
3. Клапанные пороки сердца.
4. Нарушения ритма и проводимости.
5. Артериальная гипертензия (АГ).
6. Тромбоэмболическая болезнь.
7. Болезнь периферических сосудов, инсульт.
8. легочная гипертензия (ЛГ).
9. перикардиальные осложнения [6].

Кардиомиопатия и сердечная недостаточность. Самыми серьезными осложнениями химиотерапии являются выраженная дисфункция миокарда с развитием кардиомиопатии и сердечная недостаточность [7,8].

Выделяют 3 формы кардиотоксического действия противоопухолевых препаратов [9]:

а) Острая кардиотоксичность

Встречается редко и обычно не сопровождается клиническими признаками.

Развивается в момент введения химиопрепарата или сразу после него (через несколько часов) [10, 11, 12, 13, 14, 15].

Наблюдаются изменения на электрокардиограмме (ЭКГ), включая увеличение корригированного интервала QT, желудочковую и суправентрикулярную эктопическую активность. Происходит развитие систолической дисфункции левого желудочка (СДЛЖ), увеличение уровня BNP.

Изменения являются обратимыми и регрессируют в течение 1 мес. Редко острая кардиотоксичность проявляется угрожающими жизни осложнениями и предшествует развитию СН.

Манифестирует нарушениями ритма (наиболее часто, синусовой тахикардией), неспецифическими изменениями конечной части желудочкового комплекса, бессимптомным снижением фракции выброса (ФВ), транзиторной СН, острым миокардитом или миоперикардитом, крайне редко – внезапной смертью или острым инфарктом миокарда (ОИМ).

Б) Ранняя (подострая) кардиотоксичность

Чаще всего проявления СН развиваются через 3 мес. после лечения.

Основные проявления сходны с таковыми при острой кардиотоксичности [12, 13, 15, 16, 17, 18].

В) Поздняя (хроническая) кардиотоксичность

СН может развиться в сроки от 1 года до 10 лет и более после химиотерапии, лучевой терапии [19].

Основным проявлением кумулятивной кардиотоксичности является нарушение сократимости миокарда, развитие дегенеративной кардиомиопатии с дальнейшим снижением сократительной функции левого желудочка (ЛЖ), возможно развитие дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [10, 11, 13]. Отсроченная ДКМП является, в основном, дозозависимым осложнением.

Клинические проявления варьируют от бессимптомной дисфункции ЛЖ до прогрессирующей, в том числе фатальной СН. Симптомами ДКМП являются: одышка, слабость, цианоз, сердцебиение, отеки нижних конечностей, расширение шейных вен, плевральный и перикардиальный выпот, нарушения ритма сердца – желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ). Самый высокий риск кардиотоксичности наблюдается у пациентов, которые одновременно получали радиотерапию на левую половину грудной клетки и химиотерапию с включением антрациклинов, предполагается, что в таких случаях развивается синергический эффект, который влияет на величину риска кардиотоксичности.

На сегодня выделают 2 типа кардиотоксичности:

Кардиотоксичность I типа обусловлена химиопрепаратами, вызывающими дозозависимое, необратимое структурное повреждение кардиомиоцитов. К числу таких препаратов относятся, в первую очередь, антрациклины: доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, алкилирующие агенты – циклофосфамид, и антимикротубулярный препарат – доцетаксел.

Кардиотоксичность II типа связана с препаратами разных групп: трастузумаб, бевацизумаб, лапатиниб, сунитиниб, иматиниб и др., которые способны вызывать дозонезависимые, обратимые функциональные нарушения миокарда. Оба типа кардиотоксичности могут присутствовать у одного и того же пациента [13].

Радиационное облучение области сердца в любой дозе представляет риск для возникновения сердечной патологии. В то же время, с дозой облучения напрямую связана продолжительность жизни пациента, которая снижается в результате ускоренного прогрессирования коронароатеросклероза, фиброзных изменений клапанов (чаще левосторонних); перикарда с возникновение фибринозного, реже экссудативного перикардита; плеврита; поражения миокарда с развитием диастолической дисфункции и скорейшего развития терминальной хронической сердечной недостаточности (ХСН). Сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти в последующие десятилетия после облучения пациентов с лимфомой Ходжкина, раком легкого, молочной железы (чаще левостороннего), а также пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга, сочетающуюся с тотальным облучением [20].

Постлучевая кардиомиопатия – это гетерогенное заболевание, характеризующееся дозозависимым прогрессирующим снижением сократительного резерва миокарда, снижением ФВ ЛЖ, повышением жесткости миокарда и перикарда, приводящее к преждевременной смерти [21].

При кардиотоксичности, индуцированной лучевой терапией, часто встречается интерстициальный миокардиальный фиброз, объемы и распространение поражений варьируют. Радиационные повреждения сердца включают в себя остро и хронически протекающие изменения [22]. Сразу же после облучения поврежденные эндотелиоциты высвобождают факторы адгезии и пролиферации, которые поддерживают фиброз в тканях сердца. В позднем периоде происходят глубокие фибринозные изменения, протекающие десятилетиями бессимптомно и приводящие, в конечном счете, к развитию рестриктивной кардиомиопатии (РКМП) с умеренным снижением насосной функции ЛЖ или, реже, ДКМП с выраженными нарушениями показателей диастолической функции [23].

Ишемическая болезнь сердца. Структурные изменения в коронарных артериях, которые формируются вследствие лучевой терапии, имеют определенные отличия от атеросклеротического поражения, а именно:

- высокая частота проксимального стеноза коронарных артерий или его устьевой локализации;
- высокая частота безболевой ишемии миокарда (из-за дисфункции автономной вегетативной нервной системы с уменьшенным восприятием ангинозной боли);
- высокая частота поражения ствола левой коронарной артерии, передней нисходящей артерии и правой коронарной артерии. Это происходит из-за включения их в область радиационного воздействия во время лучевой терапии при медиастинальных лимфомах или раке молочной железы [24, 25, 26].
- наддиафрагмальная (а при некоторых заболеваниях и поддиафрагмальная) лучевая терапия ассоциируется с высоким риском развития ИБС за счет агрессивного течения атеросклероза и процессов, приводящих к дестабилизации бляшек и тромбозу коронарных артерий, а также, возможно, и за счет коронарного спазма [27–32]. Манифестация ИБС может быть быстрой (первое проявление болезни – острый коронарный синдром (ОКС) или внезапная смерть), но чаще эффект бывает отсроченным. Например, изменения после лечения лимфомы чаще манифестируют через 15–20 лет (при этом, молодые пациенты более восприимчивы к такому воздействию). Пациенты, выжившие после лечения лимфомы Ходжкина, характеризуются риском ИБС в 4–7 раз большим, чем вся популяция. Через 40 лет после лечения у 50% пациентов диагностируется ИБС [33].

Химиотерапевтическое лечение может вызвать усугубление имеющейся ишемии миокарда или ее возникновение, а также ИМ или аритмий, вызванных ишемией. В основе этих осложнений лежат следующие механиз-

мы: прямое индуцирование вазоспазма, эндотелиальные повреждения и развитие артериального тромбоза, нарушение метаболизма липидов, ведущее к преждевременному развитию атеросклероза (табл. 1). Лучевая терапия на область средостения может усугублять поражение коронарных артерий, вызванное химиопрепаратами.

Пороки клапанов сердца. Облучение средостения нередко приводит к изменениям сердечных клапанов, которые чаще всего становятся клинически значимыми приблизительно через 5 лет после воздействия. В основе лучевого поражения клапанов лежит кальцификация и фиброз корня аорты, створок аортального клапана, кольца митрального клапана, основания и средней части створок митрального клапана, без вовлечения кончиков створок митрального клапана и комиссур [34, 35], что позволяет дифференцировать его от ревматического поражения.

Чаще всего формируется комбинация стеноза и недостаточности аортального клапана, но нередко также развиваются митральная и/или трикуспидальная регургитация. Клапанная дисфункция чаще всего проявляется симптомами застойной СН и одышкой. При этом трудно выделить относительный вклад клапанного поражения и РКМП. Распространенность увеличивается со временем, прошедшим после лучевой терапии. Поражение клапанов возникает одновременно с множественными сердечными и несердечными осложнениями лучевой терапии. Нередко достаточно выражен рецидивирующий плевральный выпот, который может вместе с нарушением функции легких играть большую роль в возникновении одышки [36].

Токсическое действие антрациклинов на миокард приводит к дисфункции желудочков (в первую очередь левого) и вторичной или функциональной регургитации клапанов. Антрациклиновая химиотерапия может вызвать прямое повреждение с развитием регургитации на аортальном и трикуспидальном клапанах, при этом существенного влияния на митральный клапан не отмечается [37, 38].

Нарушения ритма и проводимости. В структуре радиационно-индуцированной болезни имеются нарушения ритма и проводимости, которые представлены блокадой ножек пучка Гиса (чаще поражается правая ножка), полной атриовентрикулярной блокадой (AV-блокада), персистирующей синусовой тахикардией с фиксированной ЧСС, вследствие автономной дисфункции синусового узла.

Таблица 1. *Патофизиологические механизмы развития ИБС на фоне лечения онкозаболеваний*

Метод лечения	Механизм	Риск ИБС и ОКС
Фторпиримидины 5-фторурацил(5-ФУ) капецитабин гемцитабин	– Повреждение эндотелия; – вазоспазм	– До 18% – манифестация ишемии миокарда; – до 7–10% – безболевая ишемия миокарда
Препараты платины Цисплатин	– Прокоагулянтный эффект; – прямой токсический эффект на эндотелий; – артериальный тромбоз	– 20-летний риск развития ИБС после лечения рака яичек – 8%; – риск артериального тромбоза (с последующей ишемией миокарда или головного мозга) – 2%
Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) Бевацизумаб Сорафениб Сунитиниб	– Прокоагулянтный эффект; – артериальный тромбоз; – повреждение эндотелия; – сорафениб вызывает вазоспазм	Риск артериального тромбоза: – бевацизумаб – 3,8% – сорафениб – 1,7% – сунитиниб – 1,4%
Лучевая терапия	– Повреждение эндотелия; – разрыв бляшки; – тромбоз	– Увеличение риска ИМ в 2–7 раз; – суммарный риск сердечно-сосудистых событий за 30 лет у пациентов, выживших после лимфомы Ходжкина – 10%; – риск пропорционален дозе облучения

Острая кардиотоксичность противоопухолевых препаратов может проявляться процессами нарушения реполяризации желудочков, удлинением интервала QT, желудочковыми и наджелудочковыми аритмиями в период до 2 недель после их применения. Частота выявления суправентрикулярных аритмий, особенно фибрилляции предсердий, при проведении химиотерапии в 3 раза выше, чем у пациентов без злокачественных новообразований. Она встречается у пациентов, получающих цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид, 5-ФУ, гемцитабин, интерфероны, сорафениб, сунитиниб, таксаны. У пациентов, получающих цисплатин, циклофосфамид, 5-ФУ, ифосфамид, интерлейкин-2 часто развиваются брадикардии. Циклофосфамид, 5-ФУ и таксаны могут также вызвать нарушения проводимости и AV-блокады. Наиболее грозные аритмии – ЖТ и фибрилляцию, вызывают цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид, 5-ФУ, гемцитабин, интерфероны. Некоторые средства способны удлинять интервал QT и вызывать пируэт-тахикардию. Удлинение интервала QT часто индуцируется группой тирозинкиназ, триоксидом мышьяка (этот препарат используется в лечении некоторых типов лейкемий и миелом), нетаксановыми ингибиторами митоза, некоторыми препаратами таргетной гормональной терапии. Нарушение электролитного баланса, предрасполагающие факторы и сопутствующие лекарственные препараты (например, противорвотные средства, препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, антибиотики, психотропные средства) могут увеличивать риск удлинения интервала QT.

Факторами риска индуцированной препаратами желудочковой тахикардии по типу «Пируэт» являются:

- удлинение корригированного интервала QT свыше 500 мс;
- женский пол;
- пожилой возраст (>75 лет);
- брадикардия;
- гипокалиемия, гипомагниемия;
- дисфункция ЛЖ;
- генетическая предрасположенность;
- состояния, сопровождающиеся повышением концентрации препарата в плазме (снижение клиренса креатинина и лекарственные взаимодействия) [39, 40].

Артериальная гипертензия. АГ является одним из осложнений противоопухолевой терапии и наиболее часто возникает на фоне лечения ингибиторами рецепторов эндотелиального фактора роста – VEGF (по данным различных исследований частота варьирует от 17 до 80%), реже гипертоническая реакция возникает при использовании ингибиторов ДНК-метилтрансферазы и алкилирующих препаратов (соответственно 8 и 36%). Определенный полиморфизм в генах, кодирующих VEGF-A и его рецептор VEGFR2, предрасполагает как к реакции опухоли в ответ на лечение, так и к развитию АГ [41,42]. Среди механизмов развития гипертензии выделяют оксидативный стресс, гломерулярные повреждения, подавление процесса ангиогенеза [43, 44].

Значимую роль в возникновении антрациклин-индуцированной гипертонии отводят активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с соответствующим повышением концентрации ангиотензина II. Гипертензия, вызванная приемом лекарственных средств, может развиться в течение года после начала лечения. Частота и тяжесть зависят от возраста пациента, анамнеза, ССЗ, типа рака (например, рак почки в отличие от рака других локализаций), типа противоопухолевых препаратов и доз, используемых схем лечения.

При проведении лучевой терапии в результате общих лучевых реакций, проявляющихся в виде нарушения функций сердечно-сосудистой и нервной системы, также возможно появление гипертензии.

Артериальные и венозные тромбозы. Онкологические заболевания ассоциированы с гиперкоагуляцией, с венозными и артериальными тромбозами. Некоторые противоопухолевые препараты также могут стимулировать тромбообразование. Лучевая терапия и химиотерапевтические препараты, в свою очередь, могут привести к изменениям эндотелия сосудов, тромбообразованию в сосудах малого и крупного диаметра. В основе этих осложнений лежат следующие механизмы: прямое индуцирование вазоспазма, эндотелиальные повреждения и развитие артериального тромбоза. Новые противоопухолевые препараты для таргетной терапии, например, ингибиторы ангиогенеза (ингибиторы VEGF), повышают риск как артериального, так и венозного тромбоза при комбинированном применении с химиотерапией [45]. Химиотерапия и гормонотерапия суще-

ственно увеличивают риск (в 6,5 раз) возникновения венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у онкологических пациентов. Артериальные тромбозы наиболее часто возникают при лечении антрациклинами, таксанами и препаратами платины у пациентов с метастатическим раком поджелудочной железы, молочных желез, легких, толстой кишки. Абсолютный риск развития ИБС у пациентов, получавших цисплатин по поводу рака яичек, составляет 8% за 20 лет [46, 47].

Проведение лучевой терапии также существенно увеличивает риск развития ВТЭО. Воздействие радиации приводит к дополнительному повреждению сосудистой стенки и возникновению медленно прогрессирующей воспалительной реакции с отеком эндотелия, активацией системы гемостаза. В результате, в зоне облучения отмечаются изменения сосудов от расширения калибра и извитости основных и коммуникантных вен, до полного или частичного блока магистральных вен. Нарушения кровообращения связаны не только с прямым лучевым повреждением сосудов, но и с их сдавлением вследствие возможного лучевого фиброза тканей. При заболеваниях, «локализованных выше диафрагмы», проведение лучевой терапии связано с риском развития ИБС и острого коронарного синдрома (ОКС) вследствие ускоренного развития атеросклеротического процесса, повреждения имевшихся ранее атеросклеротических бляшек, спазма и последующего тромбоза коронарных артерий [48].

В 29,9% случаев тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) осложняет течение онкологических заболеваний в рамках паранеопластического синдрома. Как при любом виде тромбоза, пусковым механизмом является сочетание патологических факторов, известное под названием триады Вирхова:

- замедление кровотока;
- повреждение эндотелиальной выстилки сосуда;
- гиперкоагуляция крови [49, 50, 51].

ВТЭО широко распространены среди амбулаторных пациентов во время проведения противоопухолевой терапии (мочевого пузыря, ободочной кишки, яичников, легких, желудка и поджелудочной железы). Высок риск венозных тромбозов при длительной катетеризации центральных и периферических вен. Гиперкоагуляционный статус может способствовать кардиоэмболическим осложнениям вследствие фибрилляции предсердий.

Некоторые виды сопроводительной терапии, например, применение стимуляторов эритропоэза, трансфузия эритроцитарной массы или тромбоцитов еще больше увеличивают риск ВТЭО у онкологических пациентов. Комбинация химиотерапии и ингибиторов VEGF повышает риск ВТЭО и рецидивной ВТЭ в 6 и в 2 раза, соответственно [52].

Наибольшая одногодичная частота случаев заболевания тромбозами наблюдается у пациентов с диссеминированными поражениями головного мозга, легких, матки, мочевого пузыря, поджелудочной железы, желудка, почек. Для этих гистотипов частота тромбозов среди пациентов с метастатической болезнью в 4–13 раз выше по сравнению с локализованными формами. [13].

Болезни периферических сосудов, инсульт. Тяжелые атеросклеротические и неатеросклеротические заболевания периферических артерий (ЗПА) нижних конечностей могут возникнуть (до 30%) у пациентов, получающих лечение нилотинибом, понатинибом или ингибиторами тирозинкиназы (TKI) кластерного региона точечного разрыва Абельсона (BCR-ABL), применяемых при хронической миелоидной лейкемии, даже при отсутствии сердечно-сосудистых факторов риска [53]. ЗПА способно возникнуть как в первые месяцы терапии, так и через несколько лет после лечения. Другое проявление токсичности для периферических артерий, связанное с лечением рака, – синдром Рейно и ишемический инсульт (на фоне приема L-аспаргиназы, цисплатина, метотрексата, 5-ФУ и паклитаксела) [54].

Риск развития инсульта повышается (почти удваивается) после медиастинальной, цервикальной или краниальной лучевой терапии [55]. Повреждение эндотелия и образование тромбов может возникнуть после облучения малых церебральных сосудов [56]. В средних или крупных сосудах описаны три вида механизмов: окклюзия vasa vasorum с медиальным некрозом и фиброзом; адвентициальный фиброз и ускоренный артериосклероз, ведущий к повышению жесткости сонных артерий, утолщению внутренней и средней оболочек и распространенному атеросклерозу (возникает более чем через

10 лет после лучевой терапии) [57, 58]. Подобные последствия описаны для аорты и других периферических артерий, включая подключичную и подвздошно-бедренную, с симптомами ишемии конечностей [59].

Легочная гипертензия. Одним из основных механизмов развития ЛГ на фоне химиолучевой терапии является ТЭЛА.

ТЭЛА приводит к полной или частичной окклюзии ветвей легочной артерии (ЛА), что вызывает респираторные и гемодинамические нарушения. В результате окклюзии ЛА появляется дополнительное «мертвое пространство» – участок не перфузируемой, но вентилируемой легочной ткани, происходит спадение респираторных отделов легкого, в зоне поражения развивается бронхообструкция. Одновременно снижается выработка альвеолярного сурфактанта, что также способствует развитию ателектаза участка легкого, который появляется уже к концу 1-2-х суток после прекращения легочного кровотока. Уменьшение емкости артериального легочного русла приводит к повышению сосудистого сопротивления, развитию гипертензии в малом круге кровообращения и острой правожелудочковой недостаточности. При обтурации на 25–30% просвета сосуда давление в ЛА повышается до 30 мм рт.ст., но общий кровоток остается в норме. При обструкции ЛА на 50% и более отмечается уменьшение как легочного кровотока, так и сердечного выброса. При окклюзии 85% ЛА практически выключается легочный кровоток и наступает смерть.

Установлено, что в развитии гемодинамических нарушений, наряду с механической обструкцией ЛА, существенную роль играют рефлекторные и гуморальные механизмы вазоконстрикции, обусловленные выделением из тромбоцитов серотонина, тромбоксана, гистамина. Участие гуморальных механизмов объясняет нередко наблюдаемое несоответствие между тяжестью сердечно-сосудистых расстройств и объемом окклюзии ЛА.

ЛГ – редкое, но серьезное осложнение некоторых противоопухолевых средств и трансплантации костного мозга [60]. Препарат из группы TKI – иматиниб – улучшает гемодинамику у пациентов с развившейся артериальной ЛГ (ЛАГ) [61,62]. Однако лекарственное средство той же группы TKI – дазатиниб, применяемый в качестве терапии второй линии при хроническом миелобластном лейкозе, – способен вызывать тяжелую прекапиллярную ЛГ [63]. Она проявляется через 8–40 месяцев после начала приема дазатиниба. В отличие от других форм ЛАГ, эта форма часто обратима после прекращения приема лекарства или его замены другим TKI, таким как нилотиниб. Предполагается, что циклофосфамид и другие алкилирующие препараты способствуют развитию окклюзивного поражения легочных вен [64], затрагивающего преимущественно малые венулы и представляющего собой наиболее тяжелую форму ЛГ, не имеющую эффективного фармакологического лечения.

Радиационное воздействие также оказывает протромботический эффект, влияя на фактор Виллебранда, что было замечено после облучения эндотелиальных клеток in vitro. Фиброз большого легочного объема, возникающий после проведения лучевой терапии на область грудной клетки, может привести к повышению давления в ЛА с последующим развитием легочного сердца. Кроме этого, в процессе облучения рака молочной железы и регионарных лимфатических узлов высока вероятность развития повреждений легочной ткани и, как следствие, развитие гипертензии малого круга кровообращения. Рестриктивные процессы характеризуются снижением эластичности легочной стромы, уменьшением дыхательной поверхности и сосудистого ложа малого круга, увеличением кровотока по легочным шунтам, повышением внутригрудного давления, что также приводит к развитию альвеолярной гипоксии. Альвеолярная гипоксия вызывает повышение тонуса легочных сосудов (рефлекс Эйлера-Лильестранда) и увеличение давления в малом круге кровообращения с развитием гипертрофии правых отделов сердца.

Перикардиальные осложнения. Чаще всего перикардиты возникают вследствие проведения лучевой терапии на область грудной клетки и сопровождают постлучевой миокардиофиброз и фиброз клапанного аппарата сердца. Перикардиты бывают:

- острые;
- хронические;
- констриктивные.

Острый выпотной перикардит (с исходом в хронический экссудативный, или слипчивый перикардит), часто проявляющийся гипотоническим синдромом, может

наблюдаться в раннем периоде после и во время курса лучевой терапии. При лучевой терапии перикардит возникает у 2–5% больных при облучении не менее 50% поверхности сердца [65, 66, 67, 68].

Хронический перикардит (чаще констриктивный) формируется спустя 5–10 лет после дистанционной лучевой терапии. Механизм постлучевых повреждений полностью не изучен. Предполагается, что лучевая терапия вызывает повреждение и периваскулярный фиброз с пролиферацией гладкомышечных клеток. Выпот в перикард может быть серозного или геморрагического характера. В последующем могут формироваться фибриновые спайки или констрикция сердечной сумки, но, как правило, без ее кальцификации.

Лучевой констриктивный перикардит обычно развивается после облучения большого объема ткани сердца в дозе более 40 Гр. Риск констриктивного перикардита значительно увеличивается при дозе облучения сердца больше 50 Гр (обычно используемая суммарная очаговая доза (СОД) от 46 до 70 Гр). По ряду сообщений возникновение хронического и/или констриктивного перикардита после высокоинтенсивной лучевой терапии отмечается у 20% пациентов.

Хроническое лучевое поражение сердца может развиться через 6 мес., а иногда через несколько лет после облучения сердца. Клинические проявления (одышка, боль в груди, набухание шейных вен, плевральный выпот, *парадоксальный пульс*) – следствие *панкардита* и *фиброза* всех оболочек сердца (*перикарда*, *миокарда* и *эндокарда*). Обструкция венозных и лимфатических сосудов средостения после облучения может спровоцировать хронический экссудативный плеврит и перикардит или хилоторакс [22, 23].

Имеются данные о влиянии химиотерапии на возникновение острого перикардита, в частности на фоне проведения химиотерапии 5-ФУ, доцетакселом и цисплатином, а также винбластином, и темозоломидом, и у больных раком легкого при проведении комбинированной химиотерапии. Выпот в полость перикарда могут вызвать: алкилирующие средства (бусульфан), циклофосфамид, иматиниб, третиноин. Острый перикардит может возникать при использовании нескольких химиотерапевтических препаратов (преимущественно антрациклинов, циклофосфамида, цитарабина и блеомицина).

Перикардиты с выраженным выпотом (серозным, серозно-геморрагическим или геморрагическим) наиболее часто возникают в результате метастазирования опухолей.

Перикардиты опухолевой природы. Злокачественные опухоли с поражением перикарда приводят к перикардиту. Первичные опухоли перикарда встречаются в 40 раз реже, нежели метастатические опухоли. Мезотелиома – наиболее часто встречающаяся первичная опухоль перикарда (как правило, некурабельна). Самыми распространенными злокачественными заболеваниями, приводящими к появлению метастазов в перикарде, являются: рак легкого, рак молочной железы, меланома, лимфомы и лейкемии. Метастазы в перикарде обнаруживают в 15-30% случаев среди всех вскрытий пациентов со злокачественными заболеваниями.

Диагностика

Первым этапом в создании группы повышенного риска кардиотоксичности является тщательная первичная оценка факторов риска развития кардиотоксичности.

Факторами риска кардиотоксичности являются:

- кумулятивная доза химиопрепарата:

доксорубицин > 500 мг/м^2;

даунорубицин > 500 мг/м^2;

эпирубицин > 900 мг/м^2;

- сопутствующая или предшествующая лучевая терапия, захватывающая область сердца;
- женский пол;
- возраст пациента:

> 65 лет;

< 18 лет;

- комбинированная схема химиотерапии:

алкилирующие или антимикротубулярные средства;

иммуно- или таргетная терапия;

- почечная недостаточность;
- предшествующие состояния:

сердечные заболевания с увеличением жесткости миокарда;

артериальная гипертония (АГ);

генетические факторы;

ожирение;

предрасположенность к тромбозам.

Стратегии скрининга и диагностики кардиотоксичности включают визуализацию сердца (эхокардиографию (ЭхоКГ), магнитно-резонансную терапию (МРТ) сердца, сцинтиграфию миокарда) и определение биомаркеров (тропонина, натрийуретического пептида (BNP)). Выбор метода зависит от результатов обследования и его доступности. При этом нужно учитывать основной принцип:

- Один и тот же метод визуализации и/или тест на биомаркеры должны быть использованы при непрерывном скрининге во время лечения. Изменение методов исследования не рекомендуется.

Определение биомаркеров может стать одним из наиболее экономически эффективных и малоинвазивных способов диагностики и мониторинга кардиотоксичности в онкологии. Биомаркеры могут служить предикторами острого риска, а также факторами риска в прогнозировании долгосрочных негативных последствий повреждения миокарда. Их спектр достаточно широк: металлопротеиназы, миелопероксидазы, глюкофосфорилазы, циркулирующие микро-РНК, ангиотензин-превращающий фермент и многие другие. При выборе маркеров необходимо учитывать их информативную ценность, доступность измерения и возможность мониторирования (период полураспада), установления значений cut-off [69]. На основе многочисленных и постоянно обновляющихся методических рекомендаций как отечественных, так и международных организаций RUSSCO, ESMO и др. [5, 6] приоритет отдается таким биомаркерам как: тропонин T и I [70, 71, 72], высокочувствительный тропонин I [73], BNP [74, 75, 76], высокочувствительный С-реактивный белок (СРБ) [77].

Особого внимания заслуживает еще малоизученный, но очень перспективный маркер-белок ST2. Он схож с рецептором к интерлейкину-1, его концентрация увеличивается в сыворотке крови при механическом стрессе стенки желудочков [78]. ST2 способен прогнозировать СС смертность после ОКС. После ИМ уровень ST2 коррелирует с уровнем BNP [79], и оба этих биомаркера предсказывают риск летальных исходов и повторных ИМ или развития сердечной недостаточности через полгода. ST2 также повышается при обострении бронхиальной астмы и аутоиммунных заболеваний [80]. Однако необходимо более подробно исследовать его специфичность.

Учитывая разнообразные проявления кардиотоксичности, необходимо рассмотреть актуальный комплекс биохимических показателей, позволяющих динамично оценить состояние ССС онкологического пациента на этапах комбинированного лечения и выбрать наиболее диагностически и прогностически значимые для решения клинических задач. Данный комплекс достаточно объемный (приложение А).

Учитывая, что кардиотоксичность остается основным побочным эффектом противоопухолевой терапии, раннее выявление повреждения сердца является очень важным, так как это способствует раннему назначению лечебных мероприятий.

Одним из чувствительных неинвазивных методов выявления ранних проявлений токсичности и нарушений сердечной функции является *трансторакальная ЭхоКГ* с импульсно-волновым тканевым допплеровским исследованием, что позволяет в настоящее время по-новому оценивать анатомо-физиологические особенности сердца и его патологические изменения [81, 82, 83, 84, 85].

Исследование позволяет решить следующие задачи:

1) оценить систолодиастолические показатели сегментарного движения миокарда ЛЖ у пациентов до начала, в процессе прохождения и после химиотерапии и т.д. [86];

2) оценить показатели миокардиального допплеровского индекса (MPI) [87];

3) оценить показатели глобальной СДЛЖ и диастолической функций ЛЖ в процессе химиотерапии [88];

4) сопоставить возникновение доклинической систолодиастолической дисфункции во временном соотношении с глобальной левожелудочковой дисфункцией [89,90].

Speckle-tracking ЭхоКГ – относительно новая эхокардиографическая техника, лишенная ограничений допплеровских технологий, которая работает со стандартным 2-мерным изображением, обеспечивает всесторонний анализ глобальной и регионарной деформации миокарда во всех пространственных плоскостях. Кроме того, speckle-tracking ЭхоКГ позволяет оценить левожелудочковую ротационную и торсионную динамику, де-

формационные индексы – параметры функции ЛЖ, которые до внедрения этой методики анализировались исключительно с помощью МРТ. В отличие от изолированного анализа ФВ, новые speckle-tracking эхокардиографические параметры надежно выявляют доклинические нарушения функции миокарда на ранней стадии [91, 92, 93, 94, 95].

Рекомендации по проведению трансторакальной ЭхоКГ приведены в приложении Б.

Чреспищеводная ЭхоКГ. Методом чреспищеводной эхокардиографии можно выявить наличие тромбов в ушках предсердий. образования в камерах сердца (тромб, опухоль), вегетации на створках клапанов сердца, врожденных и приобретенных пороков сердца, состояния протезов сердечных клапанов. Однако метод имеет ряд противопоказаний, в том числе опухоли гортани, пищевода, стриктуры пищевода, варикозное расширение вен пищевода, предшествующая лучевая терапия на область грудной клетки [96].

Чрескожная биопсия миокарда ПЖ является наиболее специфичным методом диагностики, позволяющим установить диагноз антрациклиновой кардиотоксичности, однако, в повседневной практике применяется крайне редко, не является методом скрининга и мониторирования миокардиальных изменений. При биопсии рекомендуется проводить забор не менее трех образцов тканей сердца размером не менее 1–2 мм каждый [97, 98].

Электрокардиографические данные, представленные различными нарушениями ритма, проводимости, интервала QT, неспецифическими изменениями зубца T и комплекса QRS, выявляются в довольно поздние сроки, но также могут помочь в мониторировании кардиотоксичности [99].

Равновесная радионуклидная вентрикулография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, синхронизированная с ЭКГ, позволяют оценить перфузию миокарда, изменения общей и локальной сократимости, развитие ДКМП. Эти методы диагностики высоковоспроизводимы, неинвазивны и могут использоваться для динамического наблюдения. Однако, они выполняются не во всех медучреждениях. В мировой литературе приводятся данные о применении радионуклидной ангиографии. Использование многопроекционной радионуклидной ангиографии сердца проводится для диагностики кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, с высокой точностью и воспроизводимостью [100], однако, этот метод имеет технические ограничения: дополнительное облучение, ограниченная информация о структуре сердца и гемодинамике. В качестве скрининговых методов диагностики пациентов, прошедших радиотерапию, проводится определение потребления миокардом кислорода в покое и при физической нагрузке, а также выявление радиационных повреждений сердца посредством обнаружения экстравазальных скоплений альбумина в миокарде [82].

МРТ сердца стала стандартным критерием оценки массы ЛЖ и его объемов. Она обеспечивает моделирование камер сердца, свободна от геометрических допущений и акустического окна, что обеспечивает наиболее точную оценку глобальной и региональной миокардиальной дисфункции [13]. В работах Армстронга [101] и Ylänen [102] было продемонстрировано снижение ФВ и массы ЛЖ в популяции асимптомных взрослых, переживших в детстве рак, леченный антрациклинами, у которых другие методы визуализации не обнаруживали изменений [82]. Снижение массы ЛЖ было оценено как маркер поздней кардиотоксичности. Этот вывод свидетельствует об интерстициальном отеке и дистрофических изменениях миокарда и позволяет прогнозировать снижение ФВ ЛЖ в течение 1 года. Также МРТ предназначена для оценки пациентов, лечение которых предусматривает использование потенциально кардиотоксичных препаратов, особенно у пациентов с плохим эхокардиографическим изображением [103–111]. МРТ с контрастным усилением позволяет выявить по эффекту задержки гадолиния признаки интерстициального фиброза миокарда или рубцовых изменений, что имеет прогностическое значение в случае нарушения функции ЛЖ [112, 113]. Также этот метод используется для оценки состояния перикарда, особенно у пациентов, которым облучали органы торакальной области. Метод не показан пациентам с металлическими протезами, а результаты менее точны у пациентов с аритмией. Ограничением для использования МРТ сердца является низкая доступность и достаточно высокая стоимость метода.

Лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний у онкологических пациентов

Кардиомиопатия и сердечная недостаточность. При оценке риска следует учитывать историю болезни и обследования, а также исходные измерения сердечной функции. Очень важно обнаружить субклинические кардиальные нарушения (например, бессимптомную дисфункцию ЛЖ), которые могут повлиять на выбор химиотерапии, определить показания для терапии кардиопротекторами [6]. Пациенты с такими изменениями составят группу повышенного контроля. Исходная оценка факторов риска для ССЗ позволит дать правильное обоснование ожидаемых результатов/изменений во время регулярного мониторинга. Сердечные биомаркеры, BNP и тропонины могут дать дополнительную информацию. В дальнейшем для сравнения предпочтительно использовать те же тесты в период всего наблюдения.

Унифицированных стандартных схем в отношении СН у онкологических пациентов не существует. Однако следует придерживаться следующих рекомендаций:

- ФВЛЖ должна измеряться до начала лечения онкологического заболевания у всех пациентов, имеющих диагноз СН.
- ФВЛЖ должна быть не ниже 50%;
- при ФВЛЖ <50% показана терапия ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), бета-блокаторами (ББ), при необходимости диуретиками;
- при снижении ФВ в процессе лечения на 10%, но сохраняющейся в пределах нормальных значений, необходимо повторное кардиологическое обследование и мониторирование ФВ и биомаркеров;
- ингибиторы АПФ (преимущественно эналаприл) или блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) и ББ рекомендуется назначать пациентам с симптомной СН или бессимптомной дисфункцией сердца, если нет противопоказаний. В лечении таких пациентов особая роль отводится бета-адреноблокаторам, в частности, карведилолу.

В тяжелых случаях СН на терминальных ее стадиях, при отсутствии угрозы рецидива онкологического заболевания, иногда рассматривается возможность трансплантации сердца.

Рекомендации по проведению ЭхоКГ и лечению пациентов с потенциальным риском кардиотоксичности и развития систолической СН изложены в приложении Б.

Ишемическая болезнь сердца. Среди онкологических пациентов немалую долю составляют лица с серьезными сопутствующими заболеваниями, значительно снижающими функциональные резервы и определяющими риск планируемого специфического лечения (оперативного, химиотерапии, радиотерапии). В этой группе доминируют пациенты с выраженной патологией ССС, особенно ИБС. Данное заболевание у пациентов со злокачественными новообразованиями, в большинстве случаев, служит отягощающим фактором, осложняющим и/или ограничивающим лечение онкопатологии. Особо следует подчеркнуть такие факторы, как перенесенный менее 1 мес. назад ИМ и нестабильную стенокардию. При этом бессимптомная ИБС, не выявленная до начала лечения, также может стать причиной серьезных осложнений.

Предварительное обследование не отличается от общепринятого: ЭКГ в динамике, ЭхоКГ, при необходимости – пробы с физической нагрузкой. Первостепенное значение придается тщательному сбору анамнеза, особое внимание необходимо уделять переносимости бытовых нагрузок. Этим пациентам следует проводить соответствующую подготовку: антиангинальные, гипотензивные, антиаритмические препараты.

Необходимо выделять группу пациентов с тяжелой стенокардией, у которых лечение онкологического заболевания является крайне рискованным. Им следует проводить коронароангиографию и, при наличии значимого стенозирования коронарных артерий, предварительно выполнять реваскуляризацию миокарда. После этого, в сроки от 10 дней до полутора месяцев, возможно начало специфической терапии (химиотерапии, лучевой терапии) или выполнение онкологической операции в условиях уже значительно меньшего риска сердечно-сосудистых осложнений.

Особо трудный случай представляют пациенты, у которых во время химиотерапии развился ОКС или симптомная коронарная недостаточность одновременно с тромбоцитопенией. Они нуждаются в индивидуальном мультидисциплинарном подходе к лечению.

Возможности медикаментозного или интервенционного лечения ограничены, так как применение антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов часто невозможно или требует уменьшения дозы и продолжительности курса лечения. В соответствии с современными руководствами [114, 115, 116] у пациентов, которым проводили чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), и у которых обнаружено злокачественное заболевание, продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии должна быть минимальной, насколько это возможно, чтобы снизить риск кровотечения.

В процессе дальнейшего лечения онкологического заболевания пациентам с ИБС требуется постоянный мониторинг и, при необходимости, коррекция терапии. Если будет обнаружена ишемия миокарда, химиотерапия должна быть исключена.

Повторное назначение препарата после эпизода ишемии миокарда возможно только в том случае, когда других вариантов не существует, и лечение должно проводиться в сочетании с профилактическими мероприятиями и под строгим контролем. Можно рассматривать предварительное лечение нитратами и/или блокаторами кальциевых каналов.

Риск развития ИБС повышается после проведения лучевой терапии на область грудной клетки, а традиционные факторы риска еще больше повышают риск атеросклероза коронарных артерий. Продолжительность латентного периода для превращения бессимптомной ИБС после лучевой терапии в симптомную составляет около 10 лет после начала лечения [117]. Наиболее часто проявление ее атипично, и частота безболевой ишемии может быть выше, чем у обычных пациентов.

Пороки клапанов сердца. У пациентов с клапанными пороками сердца необходимо провести обследование для уточнения степени выраженности стеноза или недостаточности. При тяжелых поражениях, выявленных на ЭхоКГ или МРТ сердца, рекомендуется провести классическое протезирование или транскатетерное лечение критического стеноза или недостаточности клапана до начала лечения онкологического заболевания. В последующем необходим постоянный мониторинг состояния ССС. При наличии у пациента легкой или средней степени стеноза, недостаточности клапанов сердца необходим контроль на всех этапах лечения (до и после курсов химиотерапии или лучевой терапии), так как на этом фоне может наступить декомпенсация клапанного порока, требующая оперативного лечения.

Для пациентов, у которых изменения клапанного аппарата возникли вследствие проводимого лечения (химиотерапия, лучевая терапия) ЭхоКГ является предпочтительным методом оценки, а 3D ЭхоКГ может быть полезна особенно для оценки коммиссур митрального клапана. Для диагностики и наблюдения у онкологических пациентов рекомендуется выполнять базовую и повторную ЭхоКГ после радиотерапии с вовлечением сердца [20, 66, 118, 119].

МР диагностика ССС применяется для оценки тяжести клапанного порока, особенно полезна для обнаружения экстенсивной кальцинации восходящей аорты, которая может повысить операционный риск и в некоторых случаях является противопоказанием для проведения обычного хирургического лечения ССЗ.

Хирургическое лечение у таких пациентов часто затруднительно и должно рассматриваться с осторожностью из-за медиастинального фиброза, трудного заживления раны и сопутствующих заболеваний коронарных артерий, заболеваний миокарда и перикарда, наличия выраженного кальциноза аорты, лучевых повреждений кожи. В такой ситуации можно предложить *транскатетерную имплантацию* аортального клапана. Однако легочная дисфункция и рестриктивный тип кардиомиопатии могут привести к сохранению сердечной и легочной недостаточности, что не уменьшит симптоматику в результате клапанной хирургии. Поэтому хирургическое вмешательство показано только пациентам с выраженными симптомами. В то же время, у пациентов с лучевой болезнью сердца во время операции на коронарных артериях, даже при умеренной дисфункции аортального клапана, необходимо протезирование во избежание угрозы раннего повторного вмешательства в будущем [120].

Нарушения ритма и проводимости. По данным исследований, посвященных нарушениям ритма и проводимости среди онкологических пациентов, в 16–36% случаев аритмии обнаруживаются еще до начала противоопухолевой терапии. Многие из этих

нарушений ритма и проводимости (такие как устойчивые желудочковые тахиаритмии, AV-блокады и блокады синусового узла высокой степени, частые эпизоды асистолии, удлинение интервала QT>500 мс) могут угрожать жизни или потребовать изменение плана лечения онкологического заболевания. В таких случаях пациентам следует установить искусственный водитель ритма (ИВР) или кардиовертер-дефибриллятор до начала противоопухолевого лечения, что снизит риск сердечно-сосудистых осложнений.

Интервал QT и факторы риска удлинения интервала QT. Удлинение интервала QT может привести к аритмиям, угрожающим жизни, таким как желудочковая тахикардия по типу «Пируэт» (torsade de pointes). Поэтому продолжительность интервала QT и факторы риска удлинения интервала QT должны быть под контролем до, во время и после лечения онкологического заболевания. В случае удлинения корригированного интервала QT > 450 мс у мужчин и >460 мс у женщин, а также при увеличении >60 мс по сравнению с исходной длиной, контроль ЭКГ и электролитного баланса крови должен проводиться через 7–15 дней после начала химиотерапии или при изменении дозы, далее ежемесячно в течение 3 месяцев и далее по мере необходимости [121–124]. Пациентам, которые страдают от диареи, необходимо проводить контрольные измерения ЭКГ более часто, а пациентам, которые принимают триоксид мышьяка, измерения ЭКГ нужно проводить еженедельно. Общая рекомендация от FDA (США) и Европейского агентства по лекарственным средствам: если во время лечения интервал QT>500 мс (или удлинение QT более чем на >60 мс выше исходного), лечение должно быть временно прервано до тех пор, пока не будет откорректирован электролитный баланс, а факторы риска удлинения интервала QT взяты под контроль [121, 123, 126]. После этого лечение может быть возобновлено при пониженной дозе до нормализации интервала QT. Если скорректировать изменения не удается, то возобновление химиотерапии должно основываться на соотношении риска и пользы, сопровождаясь постоянным контролем ЭКГ.

Тактика лечения, как правило, зависит от корректировки провоцирующих факторов (например, сопутствующие нарушения электролитного баланса, прием препаратов, удлиняющих интервал QT).

Таким образом, необходимо придерживаться следующих правил:

- всем онкологическим пациентам до начала лечения выполнять ЭКГ в 12 отведениях с обязательным расчетом интервала корригированного QT по формуле Bazett или Fridericia;
- у всех пациентов с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом или имеющих синдром удлиненного QT в прошлом, с выраженной брадикардией, с патологией щитовидной железы, с электролитными нарушениями должен проводиться мониторинг ЭКГ в ходе всего лечения;
- выраженная брадикардия и электролитные нарушения необходимо устранить до начала химиотерапии с потенциальным риском удлинения QT;
- исключить прием других препаратов, удлиняющих QT;

нельзя допускать состояний, которые могут провоцировать torsade de pointes (гипокалиемию, гипомагниемию, выраженную брадикардию), у пациентов, которые принимают препараты, вызывающие удлинение интервала QT;

- если QT >500 мс, или произошло удлинение QT >60 мс от исходного, или возникают нарушения ритма, рекомендуется рассмотреть возможность прерывания лечения или выбора альтернативной лечебной схемы.

Суправентрикулярные аритмии. Фибрилляция и трепетание предсердий. Суправентрикулярные нарушения ритма могут возникнуть или резко усилиться во время проведения химиотерапии или лучевой терапии, а также после окончания курса лечения. Наиболее распространенной аритмией является фибрилляции предсердий. Часто мерцательная аритмия у онкологических пациентов развивается после операции, особенно после хирургического вмешательства на легком. В таких случаях первоначальный подход к лечению фибрилляции и трепетания предсердий требует обычных решений относительно управления ритмом, профилактики тромбоэмболии, эффективного предупреждения инсульта с приемом пероральных антикоагулянтов. Необходимо определить баланс между рисками развития тромбоэмболии и кровотечения с использованием шкалы риска ишемического инсульта и системной

тромбоэмболии при фибрилляции предсердий (CHA2DS2-VASc) и оценки модифицируемых и потенциально модифицируемых факторов риска кровотечений. Однако следует учитывать, что рак, с одной стороны, может вызвать протромботическое состояние, а с другой стороны, может провоцировать кровотечение. Поэтому решение об антитромботической терапии для предупреждения инсульта не должно основываться исключительно на методах оценки риска, которые используются для людей без онкологических заболеваний, так как наличие одновременного риска кровотечения и тромбоцитопении обусловливает сложность лечения данной группы пациентов. У пациентов, у которых, количество баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc выше или равно 2, нужно рассматривать применение антикоагулянтов, если содержание тромбоцитов >50 000/мм^3, добиваясь хорошего антикоагуляционного контроля.

Варианты антикоагуляционных мер включают применение низкомолекулярного гепарина (НМГ), антагониста витамина К (АВК) (например, варфарин), если международный коэффициент нормализации (МНО) стабилен и контроль эффективен, или нового орального антикоагулянта (НОАК), не являющегося АВК. Часто избегают назначения варфарина пациентам с метастазами и риском кровотечения, обычно предпочтение отдают НМГ. Согласно данным метаанализа клинических исследований НОАК, в которых были исключены пациенты с тромбоцитопенией <100 000/мм^3 или ограниченной продолжительностью жизни, для онкологических пациентов эти препараты безопасны [127].

Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов или ББ применяются для контроля ритма при мерцательной аритмии и для подавления суправентрикулярной тахикардии. Имеются данные об успешном применении ингибитора ионных f-каналов синусового узла (Ивабрадина) для контроля синусового ритма при суправентрикулярной тахикардии у пациентов с низким артериальным давлением [128]. Сердечные гликозиды можно рассматривать как альтернативу для пациентов с систолической дисфункцией или СН, в случае, если не планируется восстановление синусового ритма и возможен контроль их концентрации в крови.

Желудочковые аритмии могут быть связаны с удлинением QT интервала, острой и хронической токсичностью химиотерапии и лучевой терапии. Дисфункция ЛЖ, синусового узла и нарушения проводимости развиваются главным образом после проведения лучевой терапии и очень часто становятся постоянными. Паклитаксел, цисплатин, циклофосфамид, 5-ФУ, ифосфамид, интерлейкин-2, и талидомид могут вызвать дисфункцию синусового узла и брадиаритмию, а также поперечную блокаду сердца [126]. ЖТ и фибрилляцию желудочков могут вызвать цисплатин, циклофосфамид, изофосфамид, 5-ФУ, гемцитабин, интерфероны.

Длительное (холтеровское) мониторирование ЭКГ дает дополнительную важную информацию о количественных и качественных характеристиках эпизодов симптомной и бессимптомной (чаще неустойчивой) ЖТ, что важно для определения тактики ведения пациентов и выделения групп высокого риска по внезапной смерти.

При купировании устойчивой ЖТ необходимо учитывать, как эффективность антиаритмического препарата, так и состояние сократительной функции миокарда. В связи с этим для купирования мономорфной ЖТ у пациентов с нормальной сократительной функцией миокарда предлагается использовать новокаинамид, соталол, лидокаин и амиодарон, отдавая предпочтение первым двум препаратам, а при нарушенной сократительной функции миокарда (застойная СН или ФВ менее 40%) рекомендуется в/в введение только лидокаина или амиодарона.

Если ЖТ не купируется антиаритмическими препаратами или осложняется тяжелыми нарушениями гемодинамики, проводится синхронизированная электроимпульсная терапия (ЭИТ), при которой мощность первого разряда составляет 50-100 Дж при мономорфной ЖТ, 200 Дж при полиморфной ЖТ.

Если полиморфная ЖТ развивается у пациентов с приобретенным удлиненным интервалом QT (тахикардия типа «пируэт» – «torsades de pointes»), прежде всего надо отменить препараты, которые могли привести к удлинению интервала QT (химиотерапевтические препараты, антиаритмики 1 и 3 классов, психотропные препараты, антибиотики и т.д.) и провести, при необходимости, коррекцию электролитных нарушений (гипокалиемии, гипомагнезиемии).

При приступах аритмии, не нарушающих гемодинамику, проводится мониторирование ЭКГ, а для уменьшения риска ее рецидива учащается ритм до 90–110 в мин с помощью временной электрокардиостимуляции или в/в инфузии изопротеренола.

Для купирования пароксизмов ЖТ типа «Пируэт» применяют в/в введение сернокислой магнезии (1–3 г за 2–5 мин) или лидокаина (1…1,5 мг/кг за 2 мин), а также ЭИТ с мощностью первого разряда не менее 200 Дж. По мнению экспертов американской коллегии кардиологов и ассоциации сердца [129], имплантация кардиовертера-дефибриллятора является наиболее эффективным методом лечения злокачественных желудочковых аритмий. Некоторые ЖТ или ФЖ (идиопатические ЖТ, фасцикулярная ЖТ) поддаются лечению катетерной абляцией.

Брадикардия и АВ-блокада. До принятия решения о назначении лекарств и/или стимуляции ритма (временной или постоянной) при развитии брадикардии или AV-блокады необходимо индивидуализированное рассмотрение лечебных мер с коррекцией причинных факторов, если это возможно [6].

Если АВ-блокада вызвана приемом лекарственных средств (сердечных гликозидов, антиаритмических препаратов, ББ), необходимо проведение корректировки дозы или их полная отмена до начала химиотерапевтического лечения или лучевой терапии. Если АВ-блокада I степени возникла на фоне специфического лечения, необходимо мониторирование ЭКГ, а при усугублении блокады следует рассмотреть вопрос об альтернативном лечении. Осложнения при атриовентрикулярных блокадах в основном обусловлены выраженным замедлением ритма, развивающимся на фоне органического поражения сердца. Течение полной АВ-блокады может осложниться развитием приступов Морганьи–Адамса–Стокса, связанных с гипоксией мозга в результате *брадикардии*. Радикальным методом лечения АВ-блокад является установка *электрокардиостимулятора* (ЭКС), восстанавливающего нормальный ритм и ЧСС. Показаниями к имплантации эндокардиального ЭКС служат наличие в анамнезе приступов Морганьи–Адамса–Стокса (даже однократно); частота желудочкового ритма менее 40 в минуту и периоды асистолии 3 и более секунд; АВ-блокада II степени (II типа по Мобитцу) или III степени; полная АВ-блокада, сопровождающаяся стенокардией, застойной СН, высокой АГ и т.д. Для решения вопроса об операции необходима консультация *кардиохирурга*.

Артериальная гипертензия. Лечение артериальной гипертензии у онкологических пациентов проводится по общепринятым алгоритмам. Выявление АГ (≥140/90 мм рт.ст.) и коррекция артериального давления (АД) необходимы до начала противоопухолевой терапии. Для оценки истинного уровня АД обязателен контроль болевого синдрома, стрессовых реакций. Необходимо также учитывать прием таких лекарственных средств, которые могут приводить к повышению АД (например, стероиды, нестероидные противовоспалительные средства (НПВП), эритропоэтин). Когда подозревается «гипертония белого халата», рекомендуется тщательно контролировать АД амбулаторно.

К группе риска следует отнести пациентов со следующими патологиями: сахарный диабет; установленное цереброваскулярное заболевание, включая перенесенные ишемический инсульт, кровоизлияние в мозг или транзиторную ишемическую атаку; ИМ, стенокардия, коронарная реваскуляризация; СН; ЗПА; субклиническое повреждение сердца, ранее зарегистрированное на ЭКГ или ЭхоКГ, гипертрофия ЛЖ; курение; дислипидемия.

В целом терапия должна быть интенсивной и направленной на предотвращение развития СН, поражения органов-мишеней, предупреждение прогрессирования АГ. Ведение АГ преследует целью снижение краткосрочных рисков развития, связанных с ней заболеваний при сохранении эффективной антиангиогенной терапии для оптимального лечения рака [130].

Связанная с ингибиторами ангиогенеза АГ, как правило, поддается лечению при раннем начале интенсивной фармакологической терапии для достижения целевых показателей АД. Необходимо поддерживать АД <140/90 мм рт.ст. (или ниже – в случае выраженной протеинурии).

Для связанной с ингибитором ангиогенеза артериальной гипертонии предпочтительны следующие антигипертензивные средства: дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (фелодипин, амлодипин) в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или сартанами. Также рас-

сматривается комбинация иАПФ или сартанов с ББ (небиволол, карведилол). ИАПФ и ББ предпочтительны в качестве гипотензивных средств у пациентов с СН или с риском развития СН или дисфункции ЛЖ.

Диуретики рекомендуется использовать с осторожностью, так как они могут провоцировать электролитные нарушения. Эти препараты не должны рассматриваться как препараты первой линии, потому что сами ингибиторы VEGF могут вызвать тяжелую диарею и дегидратацию. Применение недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем) нежелательно из-за лекарственных взаимодействий: они ингибируют цитохром P450 3A4, а поскольку и VEGF являются субстратом для этого фермента, такая комбинация приводит к повышенной концентрации лекарства в плазме крови.

Раннее и агрессивное начало антигипертензивной терапии помогает поддерживать график лечения и уменьшать риск значительных осложнений, включая злокачественную гипертензию и обратимую энцефалопатию. Целесообразно назначать антигипертензивную терапию даже при незначительном повышении АД.

Коррекция доз или приостановление терапии VEGF, а также усиление антигипертензивной терапии необходимы при неконтролируемой АГ. После достижения контроля над АД противоопухолевая терапия должна быть продолжена. Тщательный мониторинг и оценка соблюдения назначений необходимы, если у пациента имеется тяжелая АГ [5].

Чтобы удостовериться в эффективности и переносимости гипотензивных средств, обязательно наблюдение. Пациенты с резистентной АГ должны консультироваться кардиологом, чтобы свести к минимуму возможность прерывания терапии VEGF. Возможная тактика ведения пациентов с АГ на фоне применения и VEGF представлена в табл. 2.

Артериальные и венозные тромбозы. Выявление тромбоэмболических осложнений у пациентов, находящихся на химиотерапии, основано в основном на клинических симптомах. Системные скрининговые программы не приносят пользы. Легочные тромбоэмболии или венозный тромбоз могут случайно выявляться во время проведения визуализирующих исследований (например, контрастная КТ грудной клетки, ультразвуковое исследование сосудов конечностей).

Факторы риска возникновения ВТЭО:

- локализация опухоли: желудок, поджелудочная железа, легкие, лимфома, кровь, яички, мочевой пузырь, гинекология;
- гистология – особенно аденокарциномы;
- наличие метастазов;
- тромбоцитоз до начала лечения >350 000/мл
- гемоглобин <10 г/дл или лечение эритропоэтинами;
- количество лейкоцитов в крови >11 000/мл^3;
- индекс массы тела >35 кг/м^3;
- демографические факторы – пожилой возраст, женский пол, африканская раса;
- тромбозы в анамнезе, тромбофилия;
- тяжелые сопутствующие состояния (сепсис, инфекции, почечная недостаточность, заболевания легких, атеросклероз);
- центральные венозные катетеры, химиотерапия, таргетная терапия, гормонотерапия, гемотрансфузии, большой объем операции.

Решение назначить антикоагулянты для предупреждения ВТЭО у пациентов с раковыми заболеваниями должно всегда приниматься с учетом риска кровотечения у пациента и ожидаемой продолжительности жизни.

Онкологическим пациентам, подвергающимся обширным хирургическим вмешательствам, рекомендована профилактика НМГ, нефракционированным гепарином (НФГ), фондапаринуксом. Механические методы профилактики (компрессионный трикотаж, эластичное бинтование) используются вместе с лекарственной терапией. При выполнении лапаротомии, лапароскопии, торакотомии продолжительностью >30 мин. необ-

Таблица 2. *Тактика ведения пациентов с АГ, индуцированной антиангиогенной терапией*

Степень АГ		Антиангиогенная терапия
I ст.	140–159 / 90–99 мм. рт. ст.	Продолжить
II ст.	160–179 / 100–109 мм. рт. ст.	Рассмотреть приостановление терапии
III ст.	180 / 110 мм. рт. ст. и выше	Приостановить терапию, рассмотреть альтернативную терапию

ходимо введение НМГ в течение последующих 10 дней. При обширных оперативных вмешательствах на брюшной полости или области таза послеоперационная профилактика гепаринами необходима в течение 1 мес. Исключение – высокий риск развития активного кровотечения.

Стационарным пациентам с ограниченной подвижностью и тяжелыми лекарственными осложнениями рекомендована профилактика гепаринами. Пациентам с миеломной болезнью, получающим талидомид с дексаметазоном или с химиотерапией, при отсутствии риска кровотечений показано назначение НМГ или коррекция доз варфарина. Для амбулаторных пациентов (больных множественной миеломой, получающих антиангиогенные средства или пациентов с раком поджелудочной железы и легких, в т. ч. метастатическим), получающих химиотерапию и не имеющих повышенного риска кровотечений, должна быть предложена первичная профилактика, предпочтительно с использованием НМГ.

ВТЭО – наиболее частая причина смерти после оперативного лечения по поводу рака. Профилактика тромбоза должна проводиться минимум 4 недели после операции. Решение об отмене антикоагулянтов, продолжении приема НМГ или перехода на АВК, следует обсуждать в индивидуальном порядке с учетом успеха противоопухолевой терапии, риска рецидива ВТЭ или кровотечения, а также предпочтений самого пациента [131].

Лечение подтвержденного эпизода острой ВТЭ у гемодинамически стабильных пациентов заключается в 3–6 месячных курсах терапии НМГ. Такая тактика для больных раком предпочтительней терапии АВК с учетом снижения эпизодов ВТЭО.

Стандарт первичного лечения острого эпизода ВТЭО заключается в назначении НМГ, в дозе, рассчитанной по массе тела, или НФГ внутривенно в виде длительной инфузии. НФГ в стартовой дозе 5 000МЕ в виде болюса, а затем длительная инфузия (24 ч) в дозе около 30 000 МЕ, скорректированной на достижение АЧТВ в пределах 1,5…2,5 норм. НМГ в фиксированных дозах 200 единиц фактора анти-Ха на килограмм массы тела (200 Ед/кг в день). Пациентам с серьезными нарушениями функции почек (клиренс креатинина <25…30 мл/мин) рекомендованы НФГ внутривенно или НМГ с контролем фактора анти-Ха [13].

Тромболитическая терапия рассматривается у пациентов с ТЭЛА с шоком и гипотензией, а также тяжелой правожелудочковой недостаточностью (ТЭЛА высокого и промежуточного риска), с массивным илеофеморальным тромбозом и риском развития гангрены нижней конечности, когда необходима быстрая венозная декомпрессия и восстановление кровотока. Для быстрого лизирования свежих тромбов применяют урокиназу, стрептокиназу, активаторы тканевого плазминогена.

Абсолютным противопоказанием к тромболитической терапии являются наличие у пациентов опухоли головного мозга или метастазов в мозг. Может рассматриваться хирургическая эмболэктомия, но операция заметно увеличивает количество осложнений, а экстракорпоральное кровообращение требует агрессивной антикоагулянтной терапии [132].

После начала гепаринотерапии следует применение оральных антикоагулянтов – АВК или НОАК, назначаемых в течение 3–6 мес. АВК назначают в течение 24 ч после введения гепарина. Терапевтические значения МНО от 2 до 3. Терапия гепарином в полной дозе продолжается не менее 5 дней. Его введение прекращается, когда в течение двух последовательных дней достигаются целевые значения МНО (>2).

В исследованиях не было показано различий между НОАК и АВК ни для рецидива ВТЭО, ни для кровотечений. Результаты исследований, изучавших применение НОАК у пациентов с онкологическими заболеваниями, только ожидаются. В настоящее время нет исследований, сравнивавших НОАК и НМГ. Различные НОАК могут отличаться по эффективности из-за возможного лекарственного взаимодействия и чувствительности к почечной или печеночной дисфункции.

Рецидив ВТЭО у онкологических пациентов может возникать, несмотря на прием АВК или НМГ, при этом возможна смена терапии с АВК на НМГ или повышение дозировки НМГ. Для пациентов с центральными венозными катетерами доказано уменьшение симптомов тромбоза глубоких вен при использовании гепарина.

Оральная антикоагулянтная терапия может быть проблематичной у онкологических

пациентов за счет лекарственных взаимодействий, дисфункции печени, кахексии, что вызывает значительные колебания МНО и затрудняет контроль.

Онкологические заболевания являются сильным фактором риска рецидива ВТЭО. Поэтому, следует рассмотреть продолжение приема антикоагулянтов после окончания острой фазы лечения, пока есть клинические доказательства активного опухолевого процесса.

При рецидивирующей ТЭЛА у пациентов с противопоказаниями к антикоагулянтной терапии (тяжелые кровотечения или выраженная тромбоцитопения) или возникающей на фоне адекватной антикоагулянтной терапии можно рассмотреть вопрос о постановке кава-фильтра. После устранения риска кровотечения пациентам с кава-фильтром назначается антикоагулянтная терапия для снижения риска рецидива тромбоза. Клинических преимуществ рутинной установки венозного кава-фильтра в дополнение к приему фондапаринукса у пациентов с онкологическими заболеваниями не было найдено [133].

У пациентов с ИБС, ОКС и перенесших ЧКВ, имеющих онкологическое заболевание, назначение антитромбоцитарной терапии, а также решение о продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии принимается консилиумом врачей индивидуально в каждом конкретном случае. Эта терапия должна ограничиваться минимальными сроками с целью уменьшения риска геморрагических осложнений [114, 116].

Ведение эпизодов артериального тромбоза у пациентов с онкологическими заболеваниями до конца не разработано, и применение антитромботической терапии, тромболизиса и/или эндоваскулярного вмешательства следует обсуждать в каждом конкретном случае с мультидисциплинарной кардиоонкологической командой. В случае рецидива, предлагается контроль сердечно-сосудистых факторов риска и поиск антифосфолипидных антител [134].

Противопоказания для антикоагулянтной терапии:

- активное кровотечение;
- цереброваскулярное кровоизлияние;
- перикардит;
- активный язвенный процесс в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ);
- неконтролируемая злокачественная гипертензия;
- тромбоцитопения <50 000/мм^3;
- тяжелая дисфункция тромбоцитов;
- недавно выполненная операция с высоким риском кровотечения [13].

Болезни периферических сосудов, инсульт. Перед началом терапии ингибиторами протеинтирозинкиназы или рецепторов тирозинкиназы, а также перед проведением лучевой терапии на область брахиоцефальных артерий или крупных сосудистых пучков необходимо оценить факторы риска развития ЗПА, стенозов, инсульта. Возможно дуплексное сканирование артерий, определение лодыжечно-брахиального индекса, оценка метаболических и гемодинамических показателей. Пациенты с 1–2 стадией по Fontaine (бессимптомная ишемия или только с перемежающейся хромотой) требуют контроля факторов риска с периодическим клиническим, метаболическим и гемодинамическим наблюдением [135].

Значительный стеноз (например, сонных артерий) может потребовать стентирования или оперативного вмешательства [136, 137]. В случае тяжелого исходного или возникшего в процессе противоопухолевого лечения ЗПА, проведение реваскуляризации должно обсуждаться в каждом конкретном случае на мультидисциплинарном консилиуме экспертов по гематологии, сосудистой хирургии и кардиологии.

Антиагреганты следует рассматривать в основном при наличии клинических проявлений ЗПА. Пациенты, облучавшиеся по поводу рака головы/шеи или лимфомы, должны проходить цереброваскулярный ультразвуковой скрининг не реже раза в 5 лет после облучения или чаще, особенно если первоначально были выявлены изменения. Другие локализации лучевых поражений артерий обычно выясняются при клиническом обследовании.

Легочная гипертензия. Развернутая клиническая симптоматика наблюдается только при декомпенсированном легочном сердце: одышка, цианоз, тахикардия, акцент II тона над ЛА, боли в сердце, не связанные с физической нагрузкой, не купирующиеся нитроглицерином и обусловленные метаболическими нарушениями миокарда, а также относительной недостаточностью коронарного кровообращения в гипертрофированном ПЖ. Болевые ощущения в области сердца

можно объяснить также наличием пульмонокоронарного рефлекса вследствие легочной гипертонии и растяжения ствола ЛА [138].

Лечебно-диагностическая тактика

Лечение пациентов с ЛГ главным образом направлено на максимальное снижение давления в ЛА, профилактику тромбообразования, купирование симптомов СН.

Исходное ЭхоКГ исследование, включая поиск признаков перегрузки ПЖ, должно рассматриваться у пациентов, которым планируется лечение противоопухолевыми лекарственными средствами, способными вызывать ЛГ (например, дазатиниб, циклофосфан, блеомицин) или проведение лучевой терапии на область грудной клетки (см. табл. 3). Неинвазивный контроль ССС следует проводить у всех пациентов во время лечения противоопухолевыми средствами, известными своей способностью вызывать ЛАГ, особенно в случае возникновения снижения толерантности к физической нагрузке, одышки, слабости или стенокардии. Такой подход может помочь в интерпретации результатов последующих ЭхоКГ обследований.

Пациенты с ЭхоКГ признаками, указывающими на нарастание давления в ЛА, требуют осмотра кардиолога, чтобы определить этиологию ЛГ, поскольку это может влиять на всю стратегию лечения рака, особенно из-за дисфункции ЛЖ или наличия хронической тромбоэмболической ЛГ [139] (см. табл.3). Следует рассматривать проведение ЭхоКГ каждые 3–6 мес. у бессимптомных пациентов. Для больных, получающих трастузумаб или комбинацию антрациклинов и таксанов, даже без каких-либо жалоб, рекомендованный интервал между Эхо-КГ в процессе лечения – 3 месяца. Пока непонятно, действительно ли пациенты с исходными признаками перегрузки ПЖ вследствие сопутствующих заболеваний, часто связанных с повышенным давлением в ЛА (например, хроническая обструктивная болезнь легких, дисфункция левых отделов сердца), подвержены более высокому риску развития ЛАГ, обусловленной химиотерапией, и требуют более частого ЭхоКГ-контроля.

Если подозревается лекарственно-обусловленная ЛАГ, рекомендуется консультация специалистов по ЛГ, чтобы оценить показания к катетеризации правых отделов сердца, продолжению противоопухолевой терапии вместе с лечением ЛАГ или остановке лечения и/или замене лекарственного средства, вызвавшего развитие осложнения [139]. ЛГ, вызванная дазатинибом, часто обратима после его отмены, хотя обычно без полного восстановления нормальной гемодинамики правых отделов сердца [63].

Специальная терапия ЛАГ может применяться временно или на постоянной основе. В лечении используются антагонисты эндотелиновых рецепторов, простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты кальция, при необходимости – диуретики, а также варфарин для профилактики тромбоэмболии.

Поддерживающая терапия у пациентов с ЛГ включает пероральные антикоагулянты и дезагреганты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапию. Добутамин используется лишь в терминальной стадии, но,

Таблица 3. *Тактика контроля и ведения пациентов с лекарственно-индуцированной ЛГ[6]*

Исходное обследование	
• Учет факторов риска и состояний, обусловливающих ЛГ. • Оценить функциональный класс по NYHA/ВОЗ. • Выполнить тест 6-минутной ходьбы. • Анализ крови на NT-proBNP. • Оценить ЭхоКГ уровень вероятности ЛГ	
Тактика наблюдения	
Бессимптомная	Симптомная
• Оценивать функциональный класс по NYHA/ВОЗ каждые 3 месяца. • Оценивать систолическое давление в ЛА с помощью ЭхоКГ каждые 3 месяца. Оценить наличие других показаний для катетеризации правых отделов сердца. • Оценить необходимость последующих исследований при подозрении на ЛГ	•Оценить функциональный класс по NYHA/ВОЗ. • Выполнить тест 6-минутной ходьбы. • Анализ крови на NT-proBNP. • Оценить ЭхоКГ уровень вероятности ЛГ. • Оценить показания для катетеризации правых отделов сердца. • Рассмотреть целесообразность прекращения противоопухолевой терапии

в некоторых случаях, позволяет стабилизировать состояние пациента [140].

Лечение вторичной ЛГ направлено на избавление от основного заболевания. Пациентам с тяжелой ЛАГ вследствие хронической тромбоэмболии назначают легочную тромбоэндартерэктомию. В условиях экстрапульмонального кровообращения организованный васкуляризованный тромб иссекается вдоль легочного ствола. В специализированных центрах процент летальности в ходе и после операции составляет менее чем 10%.

Лечение ЛГ нужно начинать с пероральных блокаторов кальциевых каналов (нифедипин, амлодипин, дилтиазем), назначаемых в высоких дозах. С помощью этих препаратов снижается давление в ЛА или легочное сопротивление сосудов. Верапамил не рекомендуется, потому что он имеет отрицательный инотропный эффект. Если лечение блокаторами кальциевых каналов эффективно, прогноз благоприятный, нужно продолжать курс. Если ответа на лечение не последовало, то назначаются другие препараты [141].

Внутривенный эпопростенол (аналог простациклина) часто применяется для лечения ЛГ. Он увеличивает выживаемость пациентов, включая тех, которым не помогают сосудорасширяющие лекарства во время катетеризации. Недостаток данного метода лечения – потребность в постоянном центральном катетере. Также появляются отрицательные побочные эффекты, например, бактериемия и диарея. Альтернативными препаратами считаются пероральные (*берапрост*), ингаляционные (*илопрост*), подкожные (*трепростинил*) аналоги простациклина. Но их действие на организм человека пока что изучается.

В части случаев эффективен пероральный антагонист рецепторов эндотелина-1 (бозентан). В основном, его назначают при более легкой форме ЛГ и нечувствительности к сосудорасширяющим препаратам. Несульфонамидный антагонист к рецепторам эндотелина (амбризентан) не изучался у пациентов с кардиотоксичностью. На стадии исследования на сегодняшний день также находятся L-аргинин и внутривенный силденафил [142].

Перикардиты. Клиническая картина при перикардитах характеризуется болью в грудной клетке, лихорадкой, одышкой, при значительных выпотах – гемодинамическим нарушениями, аритмией. Симптомы аналогичны перикардиту любой этиологии (появление температуры, тахикардия, шум трения перикарда).

План обследования при подозрении на выпотный перикардит или тампонаду сердца:

- ЭКГ. Характерные признаки – периодическое изменение амплитуды комплекса QRS, зубцов P и T, что связано с периодическим изменением положения сердца;
- рентгенография органов грудной клетки. Характерно изменение формы и размеров сердечной тени;
- трансторакальная ЭхоКГ. Определение наличия и количества жидкости в перикардиальном пространстве, а в динамике и скорости накопления жидкости. При более выраженных изменениях – определение гемодинамических нарушений, признаков тампонады;

План обследования при подозрении на констриктивный перикардит:

- ЭКГ. Выявление возможной фибрилляции или трепетания предсердий. Поражение миокарда на ЭКГ выявляется также в виде сглаживания зубца T, подъема сегмента ST и снижения амплитуды комплекса QRS, нарушений проводимости;
- рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях. Определение кальцификатов перикарда;
- КТ или МРТ. Определение утолщения перикарда и наличия кальцификатов;
- ЭхоКГ и катетеризация сердца. Определение гемодинамических нарушений и проведение дифференциальной диагностики с РКМП.

Трансторакальная ЭхоКГ – методика выбора для обследования пациентов с подозрением на поражение перикарда, вызванное химиотерапией, но может быть полезна и КТ, особенно для выявления кальцификации.

Перикардиты, возникшие после лучевой терапии без развития тампонады, лечат консервативно. Перикардиоцентез применяют при тампонаде. Перикардиальная констрикция может возникать в 20% случаев среди всех форм постлучевых перикардитов, что требует проведения перикардэктомии. Однако операционная смертность составляет 21%, а послеоперационная пятилетняя выживаемость всего 1% [9, 143].

Цели при лечении перикардитов:

- лечение перикардитов должно быть направлено на своевременное купирование

возникшего патологического состояния, с целью предотвращения развития более тяжелых форм (тампонада сердца) и осложнений;

- при невозможности достижения этих целей терапия способствует облегчению состояния пациента;

Лечение лучевых повреждений сердца в основном симптоматическое. При лучевых экссудативных перикардитах улучшение дает пункция перикарда с эвакуацией жидкости и последующим введением кортикостероидов, при констриктивных – хирургическое лечение в виде фенестрации перикарда и выделении магистральных сосудов из спаек.

Независимо от клинической формы и вида перикардита одной из основных задач лечения является купирование болевого синдрома. Для этой цели, а также для уменьшения воспаления используют препараты группы НПВС и колхицин. Эти препараты имеют схожую эффективность и облегчают боль в груди у 85–90% пациентов в течение нескольких дней. В случае неэффективности применения препаратов группы НПВС или при наличии выраженного болевого синдрома показаны кортикостероиды перорально. Возможно как системное, так и местное введение кортикостероидов (внутриперикардиальное введение триамцинолона) (см. приложение В). Имеются работы по применению мезенхимальных стволовых клеток при лечении перикардитов (системное введение) [144].

Методы реабилитации до настоящего времени не разработаны.

Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений при лучевой терапии. Современные методики лучевой терапии способствуют сокращению дозы облучения и уменьшению поля облучения, хотя отсутствуют статистически достоверные данные, свидетельствующие об уменьшении долгосрочных событий. На частоту развития и характер лучевых повреждений оказывают влияние условия проведения лучевой терапии: величина СОД, поля воздействия, погрешности планирования, объем здоровых тканей, подвергшихся облучению и т.д.

Для уменьшения влияния лучевой терапии на изменения сердца рекомендуется:

- проводить модификацию факторов сердечно-сосудистого риска (отказ от курения, нормализация липидного профиля, коррекция АГ, компенсация СН);
- использовать тангенциальное облучение;
- синхронизировать облучение с фазами дыхания;
- ограничить объем фракции облучения;
- использовать свинцовые блоки для защиты сердца.

Развитие клинической дозиметрии, разработка предлучевой топометрии с использованием компьютерной техники служат основой повышения эффективности лучевой терапии при лечении опухолей. Возможность использования рентгеносимулятора, компьютерного томографа, магнитно-резонансного и позитронного эмиссионного томографа позволяют весьма точно определить границы мишени, подлежащей облучению и снизить вероятность развития лучевых осложнений.

Классические факторы риска (АГ, курение и гиперлипидемия) увеличивают риск прогрессирования радиационно-обусловленных изменений сердца и требуют более агрессивной терапии.

Рекомендуется проводить регулярное скрининговое обследование всех пациентов, которым проводилась лучевая терапия соответствующей локализации, начиная с момента 10–15 лет после лечения и далее пожизненно.

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений при химиотерапии. В настоящее время ведутся исследования по обоснованию профилактики тромбоза на основе оценки факторов риска и биомаркеров активации свертывания крови (Д-димер, растворимый Р-селектин).

Амбулаторным пациентам, получающим паллиативную химиотерапию, адьювантную и/или гормональную терапию, рутинная профилактика тромбоза не рекомендуется. Обширная рутинная профилактика катетер-ассоциированных ВТЭО не рекомендована, назначается только согласно индивидуальному уровню риска.

Принципы диспансерного наблюдения за пациентами с кардиальной патологией, связанной с лечением онкозаболеваний, не разработаны. Однако в ряде работ рекомендуются меры по профилактике антрациклиновой кардиомиопатии, которые подразделяются на две группы:

1) направленные на уменьшение токсического воздействия антрациклинов;

2) направленные на защиту сердца [145, 154].

К первым относятся изменение режима введения антрациклинов и использование их липосомальной формы, ко вторым – назначение кардиопротекторных препаратов.

У пациентов с высоким риском антрациклиновой кардиомиопатии (пожилых, с сердечно-сосудистыми заболеваниями, со сниженной фракцией выброса) вместо обычного доксорубицина лучше использовать пегилированный липосомальный доксорубицин. В этой лекарственной форме препарат заключен в липосомы (медленно разрушающиеся структуры из двойного слоя фосфолипидов) и выводится медленнее, чем обычный доксорубицин. Липосомы почти не проникают через эндотелиальный барьер микроциркуляторного русла нормальных тканей и органов, в том числе и сердца. Опухолевые же капилляры обладают существенно большей проницаемостью, и липосомы легко проходят через дефекты между эндотелиальными клетками, что приводит к преимущественному накоплению препарата непосредственно в опухоли [146]. Кроме того, полиэтиленгликольная оболочка защищает липосомы от распознавания фагоцитарной системой организма, что увеличивает продолжительность циркуляции доксорубицина в кровотоке и способствует еще большему накоплению препарата в опухоли [147]. Благодаря своим уникальным фармакокинетическим свойствам пегилированный липосомальный доксорубицин гораздо реже вызывает дисфункцию левого желудочка по сравнению с обычным доксорубицином, не уступая последнему по противоопухолевой эффективности [148].

В метаанализе десяти рандомизированных клинических исследований у пациентов с опухолями молочной железы профилактическое назначение препарата дексразоксана сопровождалось снижением риска сердечной недостаточности на 82%, но при этом имеются сведения о том, что препарат также может снижать и противоопухолевую эффективность антрациклинов [149]. Также имеются предположения о влиянии дексразоксана на усиление антрациклин-ассоциированной миелодепрессии. Поэтому на сегодняшний день препарат одобрен лишь на поздних стадиях рака молочной железы и лишь в тех ситуациях, когда необходимо использовать доксорубицин в дозе, превышающей 300 мг/м^2. Также вопрос о назначении дексразоксана можно рассмотреть у пациентов, получающих эпирубицин, и пациентов с отдаленными метастазами, которые уже получили кумулятивную дозу доксорубицина>300 мг/м^2, но нуждаются в продолжении введения антрациклина [9, 150].

Рекомендуемая доза дексразоксана должна в 10 раз превышать дозу вводимого доксорубицина. Препарат вводят внутривенно за 30 мин до введения цитостатика [12].

У пациентов с исходно высоким риском развития антрациклиновой кардиомиопатии, а также у тех, у кого в ходе химиотерапии была выявлена субклиническая дисфункция левого желудочка (с положительным тестом на тропонин I или снижением показателя GLS – глобальной продольной деформации левого желудочка), такие препараты, как ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов и бета-адреноблокаторы эффективно предотвращают снижение фракции выброса и развитие сердечной недостаточности [151, 152, 153]. Важно, чтобы подобное лечение было назначено как можно раньше, поскольку лишь в этом случае можно рассчитывать на улучшение функции ЛЖ [145, 154, 155].

В ряде работ имеются данные о кардиопротективном действии на фоне противоопухолевой терапии сартанов, статинов, метформина, триметазидина, ингибиторов ионных f-каналов (ивабрадина), однако, в настоящее время нет больших проспективных рандомизированных исследований по данным препаратам [156].

- Обсуждая крайне важную и актуальную тему сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой химио- и радиотерапии, Комитет экспертов пришел к заключению, что данные осложнения являются частыми и нередко жизнеугрожающими. Все пациенты с онкологическими заболеваниями должны оставаться под наблюдением междисциплинарной команды специалистов, включающей, помимо врачей онкологов (хирургов, химиотерапевтов и радиологов), экспертов в области кардиологии, функциональной и лучевой диагностики, реабилитации. По мнению Комитета экспертов, подобный подход

позволит избежать большого количества осложнений, сохранить жизнь и обеспечить ее надлежащее качество у широкого контингента пациентов, успешно пролеченных или излеченных от онкологического заболевания.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика при поражении коронарных артерий: высокочувствительный тропонин I, BNP, NT-proBNP; калий, натрий, кальций ионизированный, магний, железо, липидограмма, глюкоза, высокочувствительный СРБ, фибриноген, Д-димер, тромбиновое время, протромбиновое время по Квику, АЧТВ.

Лабораторная диагностика при поражении клапанов сердца: высокочувствительный тропонин I, BNP; калий, натрий, кальций ионизированный, магний, железо, липидограмма, глюкоза, высокочувствительный СРБ, фибриноген, Д-димер, тромбиновое время, протромбиновое время по Квику, АЧТВ.

Лабораторная диагностика при аритмии: высокочувствительный тропонин I, BNP; калий, натрий, кальций ионизированный, магний, железо, липидограмма, глюкоза, высокочувствительный СРБ, фибриноген, Д-димер, тромбиновое время, протромбиновое время по Квику, АЧТВ.

Лабораторная диагностика при АГ: высокочувствительный тропонин I, BNP; калий, натрий, кальций ионизированный, магний, железо, липидограмма, глюкоза, высокочувствительный СРБ, фибриноген, Д-димер, тромбиновое время, протромбиновое время по Квику, АЧТВ.

Лабораторная диагностика при ТЭЛА: высокочувствительный тропонин I, BNP; миоглобин, калий, натрий, кальций ионизированный, магний, железо, липидограмма, глюкоза, высокочувствительный СРБ, фибриноген, Д-димер, тромбиновое время, протромбиновое время по Квику, АЧТВ.

Лабораторная диагностика при ЛГ: высокочувствительный тропонин I, BNP; калий, натрий, кальций ионизированный, магний, железо, липидограмма, глюкоза, высокочувствительный СРБ, фибриноген, Д-димер, тромбиновое время, протромбиновое время по Квику, АЧТВ.

Лабораторная диагностика при перикардитах: высокочувствительный тропонин I, BNP; калий, натрий, кальций ионизированный, магний, железо, липидограмма, глюкоза, высокочувствительный СРБ, фибриноген, Д-димер, тромбиновое время, протромбиновое время по Квику, АЧТВ; бактериологическое исследование.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Рекомендации по проведению эхокардиографии и лечению пациентов с потенциально высоким риском развития кардиотоксичности

1. Для оценки исходного риска до начала потенциального кардиотоксичного лечения рака рекомендуется проводить базовое эхокардиографическое исследование с определением ФВЛЖ у всех пациентов независимо от клинической истории.

2. Нижней границей нормы считать ФВЛЖ ≥50%.

3. Оценку функции ЛЖ проводить с учетом факторов риска кардиотоксичности (структурное заболевание сердца, патологические изменения ЭКГ предшествующее лечение антрациклинами или циклофосфамидом, лучевая терапия).

4. Пациентам с низким риском (ФВЛЖ ≥50%, нет факторов риска) должно быть рекомендовано проведение ЭхоКГ через каждые 4 цикла anti-HER2 терапии (препараты, блокирующие активность HER2 – рецептор фактора роста эпидермиса (англ. human epidermal growth receptor 2) или после приема 200 mg/m^2 доксорубицина (или эквивалента) при лечении антрациклинами.

5. ЭхоКГ выполняется через 3 недели после получения общей кумулятивной дозы антрациклинов.

6. ЭхоКГ должна быть выполнена повторно через 2–3 недели после впервые выявленного снижения ФВЛЖ.

7. При снижении ФВЛЖ на ≥10% от исходного и до уровня ≤50% лечение антрациклинами должно быть прекращено и назначены ингибиторы АПФ (или БРА) и бета-блокаторы при отсутствии противопоказаний к этим препаратам.

8. При снижении ФВЛЖ ≥10% от исходного, но при сохранении ее значения выше нижней границы нормы (≥50%) рекомендовано повторное исследование через 2–3 недели и дополнительные исследования во время проведения курса химиотерапии.

9. При исходно сниженной ФВЛЖ (<50%):

лечение антрациклинами противопоказано при ФВЛЖ≤30%;

при ФВЛЖ >30% и <50% перед каждым следующим введением антрациклинов должна быть выполнена ЭхоКГ;

лечение антрациклинами должно быть прекращено при снижении ФВЛЖ на≥10% от исходного или при достижении значения ≤30%.

10. При использовании технологии speckle-tracking снижение глобального систолического продольного напряжения миокарда >15% свидетельствует о ранней кардиотоксичности.

11. Всем пациентам с систолической дисфункцией миокарда как с наличием, так и отсутствием клинической симптоматики, проходящим курс лечения потенциально кардиотоксичными

препаратами, показано назначение ингибиторов АПФ (или БРА) и бета-блокаторов при отсутствии противопоказаний к этим препаратам.

12. Пациентам, закончившим химиотерапию с высокой кумулятивной дозой антрациклина (более 300 мг/м^2 доксорубицина или эквивалента), или пациентам, у которых развилась кардиотоксичность, например, нарушение функции ЛЖ, и которым необходимо лечение во время химиотерапии, можно рекомендовать проведение контрольной ЭхоКГ в 1-й и 5-й годы после завершения лечения рака.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Медикаментозное лечение перикардитов

В лечении перикардитов применяют следующие группы лекарственных препаратов [161, 162]:

Препараты группы НПВП

● *индометацин* назначают в дозе 50 мг×3 р/день. При достижении эффекта лечение продолжают в течение 4 недель, в той же или уменьшенной дозе. При длительном применении доза не должна превышать 75 мг/сутки;

● *кеторолак* назначают в разовой дозе 10–30 мг в/в или в/м×3–4 р/сут, продолжительностью не более 5 дней. Для пожилых пациентов суточная доза не должна превышать 60 мг;

● *ибупрофен* назначают при болях легкой и средней интенсивности в дозе 400–800 мг×3–6 р/день;

Препараты группы глюкокортикостероидов

● *преднизолон* назначается в дозе 1–1,5 мг/кг перорально 1 р/день, в течение 1 мес. с последующей постепенной отменой;

● *триамцинолон* при перикардитах используется для местного введения в полость перикарда. Позволяет избежать системных побочных эффектов. Доза для введения: 300 мг/м^2;

Дополнительные средства

● *колхицин* назначают в дозе 1–2 мг/сут в первый день лечения, далее 0,5–1 мг/сут, в течение 6 мес.;

● *фуросемид* – петлевой диуретик, применяют для уменьшения венозного застоя при констриктивном перикардите. Лечение начинают с назначения минимальных доз (20 мг/сут) перорально или внутривенно;

● *добутамин* – стимулирует β_1-адренорецепторы миокарда, оказывает положительное инотропное действие, умеренно увеличивает ЧСС, ударный и минутный объем сердца, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) и сосудистое сопротивление в малом круге кровообращения, уменьшает давление наполнения желудочков сердца. Применяют при тампонаде сердца. Назначают в начальной дозе 0,5…1 мкг/кг/мин в/в, далее доза увеличивается, пока желаемый терапевтический эффект не будет достигнут.

Литература

1. *Yeh E.T.H., Bickford C.L.* Cardiovascular Complications of Cancer Therapy // Journal of the American College of Cardiology. 2013. V. 53. Is. 24. P. 2231–224.
2. *Anthony F.Yu., Bonnie Ky* Roadmap for biomarkers of cancer therapy cardiotoxicity // Heart 2016. March. № 102(6). P. 425–430.
3. *Cheng H, Force T.* Molecular mechanisms of cardiovascular toxicity of targeted cancer therapeutics // Circ Res. 2010. № 106. P. 21–34.
4. *Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C.* et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab // Circ. Cardiovasc. Imaging. 2012. № 5. P. 596–603.
5. *Снеговой А.В., Виценя М.В., Копп М.В., Ларионова В.Б.* Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами // Злокачественные опухоли. 2016. № 4. Спецвыпуск 2. С. 418–427.
6. *Zamorano J.L., Lancellotti P., Muñoz D.R., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Lenihan1 D.J., Lip G.Y.H., Lyon A.R., Fernandez T.L., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter Th.M.* 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) // Russ J. Cardiol. 2017. № 3 (143). P. 105–139; оригинальная версия Europ. J. of Heart Failure. 2017. f.654. № 19. P. 9–42.
7. *Mann D.L., Bristow M.R.* Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond // Circulation. 2005. May 31. № 111 (21). P. 2837–49.
8. *Селивёрстова Д.В., Евсина О.В.* Кардиотоксичность химиотерапии // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2016. Т. 15. № 1. С. 50–570.
9. *Гарднер Р.С., МакДонаг Т.А., Уолкер Н.Л.* Сердечная недостаточность: Пер. с англ. / Под ред. проф. *С.Н. Терещенко.* М.: МЕДпресс-информ. 2014. 360 с.
10. *Королёва И.А.* Кардиотоксичность противоопухолевой химиотерапии / Материалы XIV Российского онкологического конгресса / Отв. редактор *М.Б. Стенин.* М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010: 346 с.
11. *Орел Н.Ф.* Кардиотоксичность антрациклинов: возможности преодоления. Современная онкология. 2004. № 3. С. 121–124.

12. *Семёнова А.И.* Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение) // Практическая онкология. 2009. Т.10. № 3. С. 168–176.
13. Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO) / Редакторы русского перевода: проф. *С.А. Тюляндин*, к.м.н. *Д.А. Носов*; проф. *Н.И. Переводчикова*. М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. С. 423–433.
14. *Феоктистов Р.И.* Кардиотоксичность химиолучевой терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков // Совр. технологии в диагностике и лечении. 2011. № 2. С. 15–20.
15. *Albini A.* et al. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention // JNCI. 2010. V. 102. C. 14–25.
16. *Bird B.R., Swain S.M.* Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems // Clin. Cancer. Res. 2008. № 14. P. 14–24.
17. *Hudson Blaes A.* Cardiac Complications from Cancer Therapy. Minnesota Medicine. 2010. URL:http://www.minnesotamedicine.com//pastissues/pastissues2010/october2010/clincalhudsonblaes-oct2010.aspx.
18. *Lioe-Fee de Geus-Oei et al.* Scintigraphic Techniques for Early Detection of Cancer Treatmen – Induced Cardiotoxicity // J. Nucl. Med. 2011. V. 52. № 4. P. 560–571.
19. *Bonneterre J. et al.* Long-Term Cardiac Follow-Up in Relapse-Free Patients After Six Courses of Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide, with Either 50 or 100 mg of Epirubicin, As Adjuvant Therapy for Node-Positive Breast Cancer: French Adjuvant Study Group // JCO. 2004. V. 22. № 15. P. 3070–3079.
20. *Jaworski C., Mariani J.A., Wheeler G., Kaye D.M.* Cardiac complications of thoracic irradiation // J. Am. Coll. Cardiol. 2013. № 61. P. 2319–28.
21. *Fajardo L. F., Berthrong M., Anderson R.* Radiation pathology. Oxford University press. 2001. С. 165–80.
22. *Байсоголов Г.Д.* Актуальные проблемы лучевой терапии // Медицинская радиология. 1987. № 3. С. 3–6.
23. *Elliott P., Anderson B., Arbustini P., Anderson B., Arbustini E. et al.* Classification of cardiomyopathies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases // Eur. Heart J. 2008. № 29. P. 270–6.
24. *Darby S.C., Ewertz M., McGale P., Bennet A.M., Blom-Goldman U., Bronnum D., Correa C., Cutter D., Gagliardi G., Gigante B., Jensen M.B., Nisbet A., Peto R., Rahimi K., Taylor C., Hall P.* Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer // N. Engl. J. Med. 2013. № 368. P. 987–998.
25. *Storey M.R., Munden R., Strom E.A., McNeese M.D., Buchholz T.A.* Coronary artery dosimetry in intact left breast irradiation // Cancer. J. 2001. № 7. P. 492–497.
26. *Correa C.R., Litt H.I., Hwang W.T., Ferrari V.A., Solin L.J., Harris E.E.* Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for earlystage breast cancer // J. Clin. Oncol. 2007. № 25. P. 3031–3037.
27. *McGale P., Darby S.C., Hall P., Adolfsson J., Bengtsson N.O., Bennet A.M., Fornander T., Gigante B., Jensen M.B., Peto R., Rahimi K., Taylor C.W., Ewertz M.* Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden // Radiother Oncol. 2011. № 100. P. 167–175.
28. *Virmani R., Farb A., Carter A.J., Jones R.M.* Comparative pathology: radiation-induced coronary artery disease in man and animals // Semin Interv Cardiol. 1998. № 3. P. 163–172.
29. *Brosius F.C. 3rd, Waller B.F., Roberts W.C.* Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart // Am. J. Med. 1981. № 70. P. 519–530.
30. *Veinot J.P., Edwards W.D.* Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases // Hum Pathol. 1996. № 27. P. 766–773.
31. *McEniery P.T., Dorosti K., Schiavone W.A., Pedrick T.J., Sheldon W.C.* Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation // Am. J. Cardiol. 1987. № 60. P. 1020–1024.
32. *King V., Constine L.S., Clark D., Schwartz R.G., Muhs A.G., Henzler M., Hutson A., Rubin P.* Symptomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1996. № 36. P. 881–889.
33. *van Nimwegen F.A., Schaapveld M., Janus C.P., Krol A.D., Petersen E.J., Raemaekers J.M., Kok W.E., Aleman B.M., van Leeuwen F.E.* Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. JAMA Intern Med. 2015. № 175. P. 1007–1017.
34. *Hering D., Faber L., Horstkotte D.* Echocardiographic features of radiation-associated valvular disease // Am. J. Cardiol. 2003. № 92. P. 226–230.
35. *Hull M.C., Morris C.G., Pepine C.J., Mendenhall N.P.* Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy // JAMA. 2003. № 290. P. 2831–2837.
36. Материал подготовлен редакторами для пользователей сайта ДомМедика на основе трудов *Anderson H.V., Bertrand M.E., Delacretaz E., Dervan J.P., Watson L.E., Бабунашвили А.М., Галяви-*

ча А.С., Гендлин Г.Е., Голдбергера А.Л., Дзяка Г.В., Иванова В.А., Михайлова С.С., Моисеева В.С., Сторожаков Г.И., Шелепина А.А. Поражение клапанов сердца после лучевой терапии. URL:http://dommedika.com/cardiology/poragenie_klapanov_serdca_posle_luchevoi_terapii.html.
37. *Michael H. Crawford, M.D.* Chemotherapy-Induced Valvular Heart Disease // JACC: Cardiovasc Imag. March 2016. V. 9. Iss. 3. P. 240–242.
38. *Murbraech K., Wethal T., Smeland K.B., Holte H., Loge J. H., Holte E., Rösner A., Dalen H., Kiserud C. E., Aakhus S.* Valvular Dysfunction in Lymphoma Survivors Treated With Autologous Stem Cell Transplantation: A National Cross-Sectional Study // JACC: Cardiovascular Imaging. March 2016. V. 9. Iss. 3. P. 230–239.
39. *Carver J.R., Ng A., Meadows A.T. et al.* Cardiovascular late effects and the ongoing care of adult cancer survivors // Dis Manag 2008. № 11. P. 1–6.
40. *Audrey H. Wu.* Cardiotoxic drugs: clinical monitoring and decision making. Heart. 2008. № 94. P. 1503–1509.
41. *Milan A., Puglisi E., Ferrari L., Bruno G., Losano I., Veglio F.* Arterial hypertension and cancer // Int J Cancer. 2014. № 134. P. 2269–2277.
42. *Izzedine H., Ederhy S., Goldwasser F., Soria J.C., Milano G., Cohen A., Khayat D., Spano J.P.* Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients // Ann Oncol. 2009. № 20. P. 807–815.
43. *Wu S., Chen J.J., Kudelka A., Lu J., Zhu X.* Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic reviewand meta-analysis // Lancet Oncol. 2008. № 9. P. 117–123.
44. *Eremina V., Jefferson J.A., Kowalewska J., Hochster H., Haas M., Weisstuch J., Richardson C., Kopp J.B., Kabir M.G., Backx P.H., Gerber H.P., Ferrara N., Barisoni L., Alpers C.E., Quaggin S.E.* VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy // N. Engl. J. Med. 2008. № 358. P. 1129–1136.
45. *Hall P.S., Harshman L.C., Srinivas S., Witteles R.M.* The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients // JACC Heart Fail. 2013. № 1. P. 72–78.
46. *Hugnes H.S., Wethal T., Aass N. et al.* Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer // J. Clin. Oncology. 2010. № 28. P. 4649–4657.
47. *Huddart R.A., Norman A., Shahidi M. et al.* Cardiovascular disease as long-termocomplication of treatment for testicular cancer // J Clin Oncology. 2003. № 21. P. 1513–1523.
48. *Федоткина Ю.А., Панченко Е.П.* Тромбозы в онкологии. Ч. 1 // Атеротромбоз. Специальный медицинский журнал. 2017. № 1. С. 11–15.
49. *Балуда В.П., Балуда М.В., Тлепшуков И.К., Цыб А.Ф.* Рак и тромбоз / Под ред. *В.П. Балуды.* М.–Обнинск. 2001. 153 с.
50. *Levine M.N., Kee A.Y., Kakkar A.K.* Thrombosis and cancer. American Society of Clinical Oncology // 41 Annual meeting. 2005. May 13–17. P. 748–777.
51. *Сомонова О., Маджуга А., Елизарова А.* Тромбозы и тромбоэмболии в онкологии. Современный взгляд на проблему // Злокачественные опухоли. 2014. № 3(10).
52. *Haddad T.C., Greeno E.W.* Chemotherapy-induced thrombosis // Thromb. Res. 2006. № 118. P. 555–568.
53. *Valent P., Hadzijusufovic E., Schernthaner G.H.,Wolf D., Rea D., le Coutre P.* Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors // Blood. 2015. № 125. P. 901–906.
54. *Plummer C., Henderson R.D., O'Sullivan J.D., Read S.J.* Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy: a review // Stroke. 2011. № 42. P. 2410–2418.
55. *De Bruin M.L., Dorresteijn L.D., van't Veer M.B., Krol A.D., van der Pal H.J., Kappelle A.C., Boogerd W., Aleman B.M., van Leeuwen F.E.* Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma // J. Natl. Cancer Inst. 2009. № 101. P. 928–937.
56. *Yuan H., Gaber M.W., Boyd K., Wilson C.M., Kiani M.F., Merchant T.E.* Effects of fractionated radiation on the brain vasculature in a murine model: blood-brain barrier permeability, astrocyte proliferation, and ultrastructural changes // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006. № 66. P. 860–866.
57. *Louis E.L., McLoughlin M.J., Wortzman G.* Chronic damage to medium and large arteries following irradiation // J. Can. Assoc. Radiol. 1974. № 25. P. 94–104.
58. *Fajardo L.F.* The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns // Acta Oncol. 2005. № 44. P. 13–22.
59. *Jurado J.A., Bashir R., Burket M.W.* Radiation-induced peripheral artery disease // Catheter Cardiovasc Interv. 2008. № 72. P. 563–568.
60. *Limsuwan A., Pakakasama S., Rochanawutanon M., Hong-eng S.* Pulmonary arterial hypertension after childhood cancer therapy and bone marrow transplantation // Cardiology. 2006. № 105. P. 188–194.
61. *Farha S., Dweik R., Rahaghi F., Benza R., Hassoun P., Frantz R., Torres F., Quinn D.A., Comhair S., Erzurum S., Asosingh K.* Imatinib in pulmonary arterial hypertension: c-Kit inhibition // Pulm. Circ. 2014. № 4. P. 452–455.

62. *Hoeper M.M., Barst R.J., Bourge R.C., Feldman J., Frost A.E., Galie N., Gomez-Sanchez M.A., Grimminger F., Grunig E., Hassoun P.M., Morrell N.W., Peacock A.J., Satoh T., Simonneau G., Tapson V.F., Torres F., Lawrence D., Quinn D.A., Ghofrani H.A.* Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study // Circulation 2013. № 127. P. 1128–1138.
63. *Montani D., Bergot E., Gunther S., Savale L., Bergeron A., Bourdin A., Bouvaist H., Canuet M., Pison C., Macro M., Poubeau P., Girerd B., Natali D., Guignabert C., Perros F., O'Callaghan D.S., Jais X., Tubert-Bitter P., Zalcman G., Sitbon O., Simonneau G., Humbert M.* Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib // Circulation. 2012. № 125. P. 2128–2137.
64. *Ranchoux B., Gunther S., Quarck R., Chaumais M.C., Dorfmuller P., Antigny F., Dumas S.J., Raymond N., Lau E., Savale L., Jais X., Sitbon O., Simonneau G., Stenmark K., Cohen-Kaminsky S., Humbert M., Montani D., Perros F.* Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents // Am. J. Pathol. 2015. № 185. P. 356–371.
65. Союз педиатров России. Ассоциация детских кардиологов России. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с перикардитами. / *А.А. Баранов.* Главный внештатный специалист педиатр Минздрава России, академик РАН 2014.
66. *Lancellotti P, Nkomo V.T., Badano L.P., Bergler-Klein J., Bogaert J., Davin L., Cosyns B., Coucke P., Dulgheru R., Edvardsen T., Gaemperli O., Galderisi M., Griffin B., Heidenreich P.A., Nieman K., Plana J.C., Port S.C., Scherrer-Crosbie M., Schwartz R.G., Sebag I.A., Voigt J.U., Wann S., Yang P.C.* European Society of Cardiology, Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography // Eur. Heart J. Cardiovasc Imaging. 2013. № 14. P. 721–740.
67. *Stewart J.R., Fajardo L.F., Gillette S.M., Constine L.S.* Radiation injury to the heart // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1995. № 31. P. 1205–1211.
68. *Applefeld M.M., Wiernik P.H.* Cardiac disease after radiation therapy for Hodgkin's disease: analysis of 48 patients // Am. J. Cardiol. 1983. № 51. P. 1679–1681.
69. *de Lemos J.A.* Increasingly sensitive Assay for Cardiac Troponins // JAMA. 2013. № 309(21). P. 2262–9.
70. *Cardinale D., Sandri M.T., Colombo A. et al.* Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy // Circulation. 2004. № 109. P. 2749–54.
71. *Schmidinger M., Zielinski C.C., Vogl U.M. et al.* Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2008. № 26. P. 5204–12.
72. *Chu T.F., Rupnick M.A., Kerkela R. et al.* Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib // Lancet. 2007. № 370. P. 2011–p9.
73. *Reichlin T., Hochholzer W., Bassetti S. et al.* Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays // N. Engl. J. Med. 2009. № 361. P. 858–67.
74. *Skovgaard D., Hasbak P., Kjaer A.* BNP predicts chemotherapy-related cardiotoxicity and death: comparison with gated equilibrium radionuclide ventriculography // PLoS ONE. 2014. № 9. P. e96736.
75. *Armenian S.H., Gelehrter S.K., Vase T. et al.* Screening for cardiac dysfunction in anthracycline-exposed childhood cancer survivors // Clin. Cancer. Res. 2014. № 20. P. 6314–23.
76. *Mavinkurve-Groothuis A.M., Groot-Loonen J., Bellersen L., et al.* Abnormal NT-pro-BNP levels in asymptomatic long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines // Pediatr Blood Cancer. 2009. № 52. P. 631–6.
77. *Ky B., Putt M., Sawaya H. et al.* Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. № 63. P. 809–16.
78. *Weinberg E.O., Shimpo M., De Keulenaer G.W. et al.* Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction // Circulation. 2002. №106. P. 2961–2966.
79. *Sabatine M.S., Morrow D.A., Higgins L.J. et al.* Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction // Circulation. 2008. № 117. P. 1936–1944.
80. *Kuroiwa K., Arai T., Okazaki S. H. et al.* Identification of human ST2 protein in the sera of patients with autoimmune diseases // Biochem Biophys Res Commun. 2001. № 284. P. 1104–1108.
81. *Mele D., Rizzo P., Pollina A.V., FIORENCIS A., Ferrari R.* Cancer therapy-induced cardiotoxicity: role of ultrasound deformation imaging as an aid to early diagnosis // Ultrasound in Med. & Biol. 2015. V. 41. № 3. P. 627–643.

82. *Pizzino F., Vizzari G., Qamar R., Bomzer Ch., Carerj S., Zito C., Khandheria B.K.* Multimodality Imaging in Cardiooncology. Hindawi Publishing Corporation // Jour of Oncol. 2015. № 9. URL: http://dx.doi.org/10.1155/2015/263950
83. *Gulati G., Zhang K.W., Scherrer-Crosbie M., Ky B.* Cancer and Cardiovascular Disease: The Use of Novel Echocardiography Measures to Predict Subsequent Cardiotoxicity in Breast Cancer Treated with Anthracyclines and Trastuzumab // Curr Heart Fail Rep. 2014. Dec. 11(4). P. 366–373.
84. *Целуйко В.И.; Киношенко К.Ю.* Оценка деформации миокарда левого желудочка в клинической практике // Фармакотерапія. 2014. № 9. С. 185.
85. *Алёхин М.Н.* Тканевой допплер в клинической эхокардиографии. Изд. 1-е. М.: Инсвязьиздат. 2006. С. 4–22.
86. *Емелина Е.И., Сторожаков Г.И., Гендлин Г.И., Лепков С.В., Осканова Р.С., Демина Е.А.* Случай антрациклин-индуцированной кардиомиопатии после лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы по схеме АСОР и лучевой терапии // Сердечная недостаточность. 2007. Т. 7. № 4. С. 202–205.
87. *Калинкина Н.В.* Антрациклиновая кардиомиопатия // Украинский кардиологический журнал. 2004. № 2. С. 116–122.
88. *Elbl L., Chaloupka V., Vásová I., Nehyba S., Vorlícek J., Navrátil M., Kiss I., Cíhalová M.* Damage of left ventricular function after treatment with doxorubicin in patients with malignant lymphomas // Vnitr Lek. 2000. V. 46. № 11. P. 768–775.
89. *Товарушкин В.В.* Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы у некоторых групп больных онкологическими заболеваниями в процессе лучевой и химиотерапии: Автореф. дис. Обнинск. 1997. С.13.
90. *Barclay L.* Doxorubicin might be more likely to cause heart failure than previously suspected // Cancer. 2003. V. 97. P. 2869–2879.
91. *Никифоров В.С., Никищенкова Ю.В.* Современные возможности speckle tracking эхокардиографиии в клинической практике // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. № 13(2). С. 248–255.
92. *Ставенчук Т.В., Космачева Е.Д., Славинский А.А., Чуприненко Л.М., Шелестова И.А., Барбухатти К.О., Порханов В.А.* Роль методики Speckle-tracking Echocardiography на стадии субклинического отторжения сердечного трансплантанта // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015. Т. XVII. № 4.
93. *Deitman M., Iysyansky P., Sidenko S., Shir V., Peleg E., Binenbaum M. et al.* Two-dimentional strain a novel software for real time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2004. Oct. № 17(10). P. 1021–9.
94. *Motoki H., Koayama J., Nakazawa H., Aizawa K., Kazai H., Izawa A. et al.* Torsion analisis in the early detection of anthraclin-mediated cardiomyopathy // Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging. 2012. Jan. № 13(1). P. 95–103.
95. *Saway H., Sebag I.A., Plana J.C., Januzzi J.L., Ky B., Tan T.C. et al.* Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracylines, taxanes, and trastuzumab // Circ Cardiovasc Imaging. 2012. Sep. 1. № 5(5). P. 596–603.
96. *Шиллер Н., Осипов М.А.* Клиническая эхокардиография. 2005. 241с.
97. *Friedman M.A., Bozdech M.J., Billingham M.E., Rider A.K.* Doxorubicin cardiotoxicity. Serial endomyocardial biopsies and systolic time intervals // JAMA. 1978. Oct 6. № 240(15). P. 1603–6.
98. *Mason J.W., Bristow M.R., Billingham M.E., Daniels J.R.* Invasive and noninvasive methods of assessing adriamycin cardiotoxic effects in man: superiority of histopathologic assessment using endomyocardial biopsy // Cancer Treat Rep. 1978. Jun. № 62(6). P. 857–64.
99. *Bovelli D., Plataniotis G., Rolla F.* Minimum ClinicalRecomendations ESMO. M. 2010.
100. *Gottdiener J.S., Mathisen D.J., Borer J.S., Bonow R.O., Myers C.E., Barr L.H., Schwartz D.E., Bacharach S.L., Green M.V., Rosenberg S.A.* Doxorubicin cardiotoxicity: тassessment of late left ventricular dysfunction by radionuclide cineangiography // Ann. Intern. Med. 1981. № 94. P. 430–435.
101. *Armstrong G.T., Plana J.C., Zhang N. et al.* Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging // Journal of Clinical Oncology. 2012. V. 30. № 23. P. 2876–2884.
102. *Yl¨anen K., Poutanen T., Savikurki-Heikkil¨a P., Rinta-Kiikka I., Eerola A., Vettenranta K.* Cardiac magnetic resonance imaging in the evaluation of the late effects of anthracyclines among long-term survivors of childhood cancer // Journal of the American College of Cardiology. 2013. V. 61. № 14. P. 1539–154.
103. *Vasu S., Hundley W.G.* Understanding cardiovascular injury after treatment for cancer: an overview of current uses and future directions of cardiovascular magnetic resonance // J. Cardiovasc. Magn. Reson. 2013. Jul 31. P. 15–66.
104. *Adams M.J., Hardenbergh P.H., Constine L.S., Lipshultz S.E.* Radiation associated cardiovascular disease // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2003. Jan. № 45(1). P. 55–75.
105. *Walker J., Bhullar N., Fallah-Rad N., Lytwyn M., GolianM, Fang T. et al.* Role of three-

dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiography, multiplegated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging // J. Clin. Oncol. 2010. Jul. 20. № 28(21). P. 3429–36.
106. *Stoodley P.W., Richards D.A., Hui R., Boyd A., Harnett P.R., Meikle S.R. et al.* Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy // Eur. J. Echocardiogr. 2011. Dec. № 12(12). P. 945–52.
107. *Chaosuwannakit N., D'Agostino R.Jr., Hamilton C.A., Lane K.S., Ntim W.O., Lawrence J. et al.* Aortic stiffness increases upon receipt of anthracycline chemotherapy // J. Clin. Oncol. 2010. Jan 1. № 28(1). P. 166–72.
108. *Eckman D.M., Stacey R.B., Rowe R., D'Agostino R.J., Kock N.D., Sane D.C. et al.* Weekly doxorubicin increases coronary arteriolar wall and adventitial thickness // PLoS One. 2013. № 8(2). P. e57554.
109. *Holmes M.D., Chen W.Y., Feskanich D., Kroenke C.H., Colditz G.A.* Physical activity and survival after breast cancer diagnosis // JAMA. 2005. May 25. № 293(20). P. 2479–86.
110. *Jacobi B., Bongartz G., Partovi S., Schulte A.C., Aschwanden M., Lumsden A.B. et al.* Skeletal muscle BOLD MRI: from underlying physiological concepts to its usefulness in clinical conditions // J. Magn. Reson. Imaging. 2012. Jun. № 35(6). P. 1253–65.
111. *Hundley W.G., Bluemke D.A., Finn J.P., Flamm S.D., Fogel M.A., Friedrich M.G. et al.* ACCF / ACR / AHA / NASCI / SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Forceon Expert Consensus Documents // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Jun 8. № 55(23). P. 2614–62.
112. *Myerson S., Francis J., Neubauer S.* Cardiovascular magnetic resonance. New York: Oxford University Press. 2010. P. 198–199.
113. *Ballyuzek M.F., Grinennko T.N., Kvetnoj I.M.* Heart hormones in development of cardiovascular pathology // Clinical medicine. 2005. № 11. P. 4–12 (Russian *Баллюзек М.Ф., Гриненко Т.Н., Кветной И.М.* Гормоны сердца в формировании сердечно-сосудистой патологии // Клиническая медицина. 2005. С. 4–12).
114. *Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C., Head S.J., Juni P., Kappetein A.P., Kastrati A., Knuuti J., Landmesser U., Laufer G., Neumann F.J., Richter D.J., Schauerte P., Sousa Uva M., Stefanini G.G., Taggart D.P., Torracca L., Valgimigli M., Wijns W., Witkowski A.* 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // Eur. Heart. J. 2014. № 35. P. 2541–2619.
115. *Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Gencer B., Hasenfuss G., Kjeldsen K., Lancellotti P., Landmesser U., Mehilli J., Mukherjee D., Storey R.F., Windecker S., Baumgartner H., Gaemperli O., Achenbach S., Agewall S., Badimon L., Baigent C., Bueno H., Bugiardini R., Carerj S., Casselman F., Cuisset T., Erol C., Fitzsimons D., Halle M., Hamm C., Hildick-Smith D., Huber K., Iliodromitis E., James S., Lewis B.S., Lip G.Y., Piepoli M.F., Richter D., Rosemann T., Sechtem U., Steg P.G., Vrints C., Luis Zamorano J.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart. J. 2016. № 37. P. 267–315.
116. *Steg P.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Blomstrom-Lundqvist C., Borger M.A., Di Mario C., Dickstein K., Ducrocq G., Fernandez-Aviles F. Gershlick A.H., Giannuzzi P., Halvorsen S., Huber K., Juni P., Kastrati A., Knuuti J., Lenzen M.J., Mahaffey K.W., Valgimigli M., van't Hof A., Widimsky P., Zahger D.* Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart. J. 2012. № 33. P. 2569–2619.
117. *de Haas E.C., Oosting S.F., Lefrandt J.D., Wolffenbuttel B.H., Sleijfer D.T., Gietema J.A.* The metabolic syndrome in cancer survivors // Lancet Oncol. 2010. № 11. P. 193–203.
118. *Plana J.C., Galderisi M., Barac A, Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., Agler D.A., Badano L.P., Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCara JM, Edvardsen T., Flamm S.D., Force T., Griffin B.P., Jerusalem G., Liu J.E., Magalhaes A., Marwick T, Sanchez L.Y., Sicari R., Villarraga H.R., Lancellotti P.* Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging. 2014. № 15. P. 1063–1093.

119. *Groarke J.D., Nguyen P.L., Nohria A., Ferrari R., Cheng S., Moslehi J.* Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for noninvasive imaging for detection of cardiovascular disease // Eur. Heart J. 2014. № 35. P. 612–623.
120. Клинические рекомендации по ведению, диагностике и лечению клапанных пороков сердца. М.: Изд-во НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2009. 356 с.
121. *Strevel E.L., Ing D.J., Siu L.L.* Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval // J. Clin. Oncol. 2007. № 25. P. 3362–3371.
122. *Farmakis D., Parissis J., Filippatos G.* Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. № 63. P. 945–953.
123. *Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D., Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen K., Kuck K.H., Hernandez-Madrid A., Nikolaou N., Norekval T.M., Spaulding C., Van Veldhuisen D.J.* 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) // Eur. Heart. J. 2015. № 36. P. 2793–2867.
124. *Al-Khatib S.M., LaPointe N.M., Kramer J.M., Califf R.M.* What clinicians should know about the QT interval // JAMA. 2003. № 289. P. 2120–2127.
125. *Bates S.E., Rosing D.R., Fojo T., Piekarz R.L.* Challenges of evaluating the cardiac effects of anticancer agents // Clin. Cancer Res. 2006. № 12. P. 3871–3874.
126. *Lenihan D.J., Kowey P.R.* Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors // Oncologist. 2013. № 18. P. 900–908.
127. *Larsen T.B., Nielsen P.B., Skjoth F., Rasmussen L.H., Lip G.Y.* Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a semi systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes // PLoS One. 2014. № 9. P. e114445.
128. *Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В.* и др. Кардиоонкология: современные аспекты профилактики антрациклиновой кардиотоксичности // Кардиология. 2016. Т. 56. № 12. С. 74.
129. *Shan K., Lincoff A.M., Young J.B.* Anthracycline-induced cardiotoxicity // Ann. Intern. Med. 1996. № 125. P. 47–58.
130. *Ranpura V., Pulipati B., Chu D., Zhu X., Wu S.* Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis // Am. J. Hypertens. 2010. № 23. P. 460–468.
131. *Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., Galie N., Gibbs J.S., Huisman M.V., Humbert M., Kucher N., Lang I., Lankeit M., Lekakis J., Maack C., Mayer E., Meneveau N., Perrier A., Pruszczyk P., Rasmussen L.H, Schindler T.H., Svitil P., Vonk Noordegraaf A., Zamorano J.L., Zompatori M.* Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism // Eur. Heart J. 2014. № 35. P. 3033–3069, 3069a–3069k.
132. *Schulman S., Goldhaber S.Z., Kearon C., Kakkar A.K., Schellong S., Eriksson H., Hantel S., Feuring M., Kreuzer J.* Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer // Thromb Haemost. 2015. № 114. P. 150–157.
133. *Barginear M.F., Gralla R.J., Bradley T.P., Ali S.S., Shapira I., Greben C., Nier-Shoulson N., Akerman M., Lesser M., Budman D.R.* Investigating the benefit of adding a vena cava filter to anticoagulation with fondaparinux sodium in patients with cancer and venous thromboembolism in a prospective randomized clinical trial // Support Care Cancer. 2012. № 20. P. 2865–2872.
134. *Villemur B., Payraud E., Seetha V., De Angelis M.P., Magne J.L., Perennou D., Carpentier P., Pernod G.* Arterial bypass iterative thrombosis and cancer: three cases // J. Mal. Vasc. 2014. № 39. № 14–17.
135. European Stroke Organisation, *Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.L., Baumgartner I., Clement D., Collet J.P., Cremonesi A., De Carlo M., Erbel R., Fowkes F.G., Heras M., Kownator S., Minar E., Ostergren J., Poldermans D., Riambau V., Roffi M., Rother J., Sievert H., van Sambeek M., Zeller T.,* ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2011. № 32. P. 2851–2906.
136. *Fokkema M., den Hartog A.G., Bots M.L., van der Tweel I., Moll F.L., de Borst G.J.* Stenting versus surgery in patients with carotid stenosis after previous cervical radiation therapy: systematic review and meta-analysis // Stroke. 2012. № 43. P. 793–801.
137. *Gujral D.M., Shah B.N., Chahal N.S., Senior R., Harrington K.J., Nutting C.M.* Clinical features of

radiation-induced carotid atherosclerosis // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.). 2014. № 26. P. 94–102.
138. *Сергоманова Н.Н.* Российский научный центр рентгенорадиологии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (г. Москва). Состояние сердечно-сосудистой системы в процессе и после окончания лучевой терапии рака молочной железы (обзор литературы). URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v5/papers/litserg_v5.htm.
139. *Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Vonk Noordegraaf A., Beghetti M., Ghofrani A., Gomez Sanchez M.A., Hansmann G., Klepetko W., Lancellotti P., Matucci M., McDonagh T., Pierard L.A., Trindade P.T., Zompatori M., Hoeper M., Aboyans V., Vaz Carneiro A., Achenbach S., Agewall S., Allanore Y., Asteggiano R., Paolo Badano L., Albert Barbera J., Bouvaist H., Bueno H., Byrne R.A., Carerj S., Castro G., Erol C., Falk V., Funck-Brentano C., Gorenflo M., Granton J., Iung B., Kiely D.G., Kirchhof P., Kjellstrom B., Landmesser U., Lekakis J., Lionis C., Lip G.Y., Orfanos S.E., Park M.H., Piepoli M.F., Ponikowski P., Revel M.P., Rigau D., Rosenkranz S., Voller H., Luis Zamorano J.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // Eur. Heart. J. 2016. № 37. P. 67–119.
140. *Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., Волков А.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н.* от имени рабочей группы по разработке и подготовке Российских рекомендаций по диагностике и лечению ЛГ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии // МЕДИАСФЕРА: Терапевтический архив. 2014. Т.86. № 9.
141. Рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества 2015 г. // Практическая медицина. М. 2016.
142. *Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Таран И.Н., Рябыкина Г.В., Лазуткина В.К., Данилов Н.М., Саидова М.А.* Легочная гипертензия- в борьбе за каждого пациента // Практическая медицина. 2016. 64 с.
143. *Явелов И.С.* Современные рекомендации по диагностике и лечению болезней // Consilium Medicum. URL: http://athero.ru/pericardit.htm.
144. *Курсова Л.В., Коноплянников А.Г., Коноплянников М.А., Кальсина С.Ш., Иванова И.Н.* Кардиомиобласты, полученные из мезенхимальных стволовых клеток, в комплексном лечении лучевых повреждений сердца // Радиационная биология. Радиоэкология. 2017. Т. 57. № 1. С. 5–11.
145. *Болотина Л.В., Овчинников А.Г.* Проблемы сердечно-сосудистых осложнений, индуцированных химиотерапией и таргетными препаратами // Исследования и практика в медицине. 2015. Т. 2. № 4. С. 106–114.
146. *Orditura M., Quaglia F., Morgillo F., Martinelli E., Lieto E., De Rosa G., Comunale D., Diadema M.R., Ciardiello F., Catalano G., De Vita F.* Pegylated liposomal doxorubicin: pharmacologic and clinical evidence of potent antitumor activity with reduced anthracycline-induced cardiotoxicity (review) // Oncology reports. 2004. № 12. P. 549–556.
147. *O'Shaughnessy J.* Pegylated Liposomal Doxorubicin in the Treatment of Breast Cancer // Clin. Breast Cancer. 2003. № 4. P. 318–328.
148. *O'Brien M.E., Wigler N., Inbar M., Rosso R., GrischkeE., Santoro A., Catane R., Kieback D.G., Tomczak P., Ackland S.P., Orlandi F., Mellars L., Alland L., Tendler C.* CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer // Ann. Oncol. 2004. № 15. P. 440–449.
149. *van Dalen E.C., Caron H.N., Dickinson H.O., Kremer L.C.* Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines // Cochrane Database Syst Rev. 2011. C. 6.
150. *Schuchter LM et al.* 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of clinical Oncology // J. Clin. Oncol. 2002. № 20. P. 2895-903.
151. *Kalay N., Basar E., Ozdogru I., Er O., Cetinkaya Y., Dogan A., Inanc T., Oguzhan A., Eryol N.K., Topsakal R., Ergin A.* Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. № 48. P. 2258–2262.
152. *Georgakopoulos P., Roussou P., Matsakas E., Karavidas A., Anagnostopoulos N., Marinakis T., Galanopoulos A., Georgiakodis F., Zimeras S., Kyriakidis M., Ahimastos A.* Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up // Am. J. Hematol. 2010. № 85. P. 894–896.
153. *Cardinale D., Colombo A., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., De Giacomi G., Rubino M., Veglia F., Fiorentini C., Cipolla C.M.* Anthracycline-

induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. № 55. P. 213–220.
154. *Akolkar G., Bhullar N., Dews H., Shaikh B., Premecz S., Bordun K., et al.* The role of rennin angiotensin antagonists in prevention of doxorubicin and trastuzumab induced cardiotoxity // Cardiovask. Ultrasound. 2015. № 13(1). P. 18.
155. *Jensen B., Skovsgaard T., Nielsen S.* Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients // Ann. Oncol. 2002. № 13. P. 699–709.
156. *Jing Zhang, Xiaohai Cui, Yan Yan et al.* Reaserch progress of cardioprotective agents for prevention of anthracycline cardiotoxity // Am. J. Transl. Res. 2016. № 8(7). P. 2862–2875.
157. *Lipshultz S.E., Adams M.J., Colan S.D., Constine L.S., Herman E.H., Hsu D.T., Hudson M.M., Kremer L.C., Landy D.C., Miller T.L., Oeffinger K.C., Rosenthal D.N., Sable C.A., Sallan S.E., Singh G.K., Steinberger J., Cochran T.R., Wilkinson J.D.* American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Basic Cardiovascular Sciences, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Nutrition Physical Activity and Metabolism. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association // Circulation. 2013. № 128. P. 1927–1995.
158. *Armenian S.H., Hudson M.M., Mulder R.L., Chen M.H., Constine L.S., Dwyer M., Nathan P.C., Tissing W.J., Shankar S., Sieswerda E., Skinner R., Steinberger J., van Dalen E.C., van der Pal H., Wallace W.H., Levitt G., Kremer L.C.* International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group // Lancet Oncol. 2015. № 16. P. e123–136.
159. *Armstrong G.T., Oeffinger K.C., Chen Y., Kawashima T., Yasui Y., Leisenring W., Stovall M., Chow E.J., Sklar C.A., Mulrooney D.A., Mertens A.C., Border W., Durand J.B., Robison L..L, Meacham L.R.* Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer // J. Clin. Oncol. 2013. № 31. P. 3673–3680.
160. *Armstrong G.T., Plana J.C., Zhang N., Srivastava D., Green D.M., Ness K.K., Daniel Donovan F., Metzger M.L., Arevalo A., Durand J.B., Joshi V., Hudson M.M., Robison L.L., Flamm S.D.* Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging // J. Clin. Oncol. 2012. № 30. P. 2876–2884.
161. Перикардит. Причины, симптомы, признаки, диагностика и лечение патологии. URL: http://www.polismed.com/articles-perikardit-prichiny-simptomy-diagnostika-lechenie.html#anchor_4
162. Руководство по кардиологии: Учеб. пособие. В 3 т. / Под ред. *Г.И. Сторожакова, А.А. Горбаченкова.* М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. Т.2: 512 с.

Поступила 2 ноября 2018 г.

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF ONCOLOGY TREATMENT (CARDIOONCOLOGY): PREVENTION, DIAGNOSIS, TREATMENT – THE CONSENSUS OF EXPERTS

© Authors, 2018
© Radiotekhnika, 2018

S.T. Matskeplishvili – Dr.Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director for Research, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University
V.I. Potievskaya – Dr.Sc. (Med.), Chief Research Scientist, National Medical Radiology Research Center of the Health Ministry of Russia (Moscow)
E-mail: vera.pot@mail.ru
O.E. Popovkina – Ph.D. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Photodynamic Therapy; Cardiologist, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center of National Medical Radiology Research Center of the Health Ministry of Russia (Obninsk)
L.V.Bolotina – Dr.Sc. (Med.), Head of chemotherapy department, P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute of National Medical Radiology Research Center of the Health Ministry of Russia (Moscow)
A.V. Shklyaeva – Ph. D. (Med.), Head of Department of Functional Diagnostics and Physical Therapy, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center of National Medical Radiology Research Center of the Health Ministry of Russia (Obninsk)
M.V. Poluektova – Ph. D. (Biol.), Head of Department of Laboratory Diagnostics, A.F. Tsyb Medical Radiological Research Center of National Medical Radiology Research Center of the Health Ministry

of Russia; Member of Association of Experts and Organizations of Laboratory Service "Federation of Laboratory Medicine" of National Association of Specialists in Thrombosis, Clinical Haemostasiology and Haemorheology
T.A. Buravikhina – Dr.Sc. (Med.), Head of Department of Functional Diagnostics, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University
L.I. Dyachuk – Ph.D. (Med.), Head of Department of Cardiology, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University
E.U. Asymbekova – Dr.Sc. (Med.), Chief Research Scientist, Department of clinical Diagnostics, Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Health Ministry of Russia (Moscow)
E.F. Tugeeva – Dr.Sc. (Med.), Senior Research Scientist, Department of Clinical Diagnostics, Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Health Ministry of Russia (Moscow)
M.B. Usherzon – Ph. D. (Med.), Senior Research Scientist, department of Clinical Diagnostics, Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Health Ministry of Russia (Moscow)
Y.I. Buziashvili – Dr.Sc. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Clinical and Diagnostic Department, Director for Research, Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Health Ministry of Russia (Moscow)
A.A. Kamalov – Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University; Head of the Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University
A.D. Kaprin – Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director, National Medical Radiology Research Center of the Health Ministry of Russia; Director, P.A. Herzen Moscow Research Oncological Institute of National Medical Radiology Research Center of the Health Ministry of Russia; Chief Oncologist of the Health Ministry of Russia (Moscow)

This expert consensus reviews the new clinical discipline – **cardio-oncology** – interdisciplinary specialty dealing with cardiovascular complications before, during and after cancer treatment with chemo- and radiotherapy. Several cardiotoxicity types are presented and discussed covering specific methods of their prevention, diagnosis and treatment. Particular attention is focused on application of novel biomarkers and diagnostic imaging for early preclinical evaluation of pathological processes, and also on treatment of different clinical syndromes according to their prevailing presentation.

References

1. Yeh E.T.H., Bickford C.L. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy // Journal of the American College of Cardiology. 2013. V. 53. Is. 24. P. 2231–224.
2. Anthony F.Yu., Bonnie Ky Roadmap for biomarkers of cancer therapy cardiotoxicity // Heart 2016. March. № 102(6). P. 425–430.
3. Cheng H, Force T. Molecular mechanisms of cardiovascular toxicity of targeted cancer thera-peutics // Circ Res. 2010. № 106. P. 21–34.
4. Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C. et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab // Circ. Cardiovasc. Imaging. 2012. № 5. P. 596–603.
5. Snegovoj A.V., Vicenya M.V., Kopp M.V., Larionova V.B. Prakticheskie rekomendacii po kor-rekcii kardiovaskulyarnoj toksichnosti, inducirovannoj himioterapiej i targetnymi prepa-ratami // Zlokachestvennye opuholi. 2016. № 4. Specvypusk 2. C. 418–427.
6. Zamorano J.L., Lancellotti P., Muñoz D.R., Aboyans V., Asteggiano R., Galderisi M., Habib G., Le-nihan1 D.J., Lip G.Y.H., Lyon A.R., Fernandez T.L., Mohty D., Piepoli M.F., Tamargo J., Torbicki A., Suter Th.M. 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) // Russ J. Cardiol. 2017. № 3 (143). P. 105–139; original'naya versiya Europ. J. of Heart Failure. 2017. f.654. № 19. P. 9–42.
7. Mann D.L., Bristow M.R. Mechanisms and models in heart failure: the biomechanical model and beyond // Circulation. 2005. May 31. № 111 (21). P. 2837–49.
8. Seliverstova D.V., Evsina O.V. Kardiotoksichnost' himioterapii // Serdce: zhurnal dlya praktikuyushchih vrachej. 2016. T. 15. № 1. C. 50–570.
9. Gardner R.S., MakDonag T.A., Uolker N.L. Serdechnaya nedostatochnost': Per. s angl / Pod red. prof. S.N. Tereshchenko. M.: MED-press-inform. 2014. 360 s.
10. Koroleva I.A. Kardiotoksichnost' protivoopuholevoj himioterapii / Materialy XIV Ros-sijskogo onkologicheskogo kongressa / Otv. redaktor M.B. Stenin. M.: Izdatel'skaya gruppa RONC im. N.N. Blohina RAMN. 2010: 346 c.
11. Orel N.F. Kardiotoksichnost' antraciklinov: vozmozhnosti preodoleniya. Sovremennaya on-kologiya. 2004. № 3. C. 121–124.
12. Semenova A.I. Kardio- i nejrotoksichnost' protivoopuholevyh preparatov (patogenez, kli-nika, profilaktika, lechenie) // Prakticheskaya onkologiya. 2009. T.10. № 3. C. 168–176.
13. Minimal'nye klinicheskie rekomendacii evropejskogo obshchestva medicinskoj onkologii (ESMO) / Redaktory russkogo perevoda: prof. S.A. Tyulyandin, k.m.n. D.A. Nosov; prof. N.I. Pe-revodchikova. M.: Izdatel'skaya gruppa RONC im. N.N. Blohina RAMN. 2010. C. 423–433.

14. Feoktistov R.I. Kardiotoksichnost' himioluchevoj terapii limfomy Hodzhkina u detej i podrostkov // Sovr. tekhnologii v diagnostike i lechenii. 2011. № 2. С. 15–20.
15. Albini A. et al. Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention // JNCI. 2010. V. 102. С. 14–25.
16. Bird B.R., Swain S.M. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems // Clin. Cancer. Res. 2008. № 14. P. 14–24.
17. Hudson Blaes A. Cardiac Complications from Cancer Therapy. Minnesota Medicine. 2010. URL:http://www.minnesotamedicine.com//pastissues/pastissues2010/october2010/clincalhudsonblaes-oct2010.aspx.
18. Lioe-Fee de Geus-Oei et al. Scintigraphic Techniques for Early Detection of Cancer Treatmen – Induced Cardiotoxicity // J. Nucl. Med. 2011. V. 52. № 4. P. 560–571.
19. Bonneterre J. et al. Long-Term Cardiac Follow-Up in Relapse-Free Patients After Six Courses of Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide, with Either 50 or 100 mg of Epirubicin, As Adju-vant Therapy for Node-Positive Breast Cancer: French Adjuvant Study Group // JCO. 2004. V. 22. № 15. P. 3070–3079.
20. Jaworski C., Mariani J.A., Wheeler G., Kaye D.M. Cardiac complications of thoracic irradiation // J Am Coll Cardiol. 2013. № 61. P. 2319–28.
21. Fajardo L. F., Berthrong M., Anderson R. Radiation pathology. Oxford University press. 2001. С. 165–80.
22. Bajsogolov G.D. Aktual'nye problemy luchevoj terapii // Medicinskaya radiologiya. 1987. № 3. С. 3–6.
23. Elliott P., Anderson B., Arbustini P., Anderson B., Arbustini E. et al. Classification of cardiomyopa-thies: a position statement from the European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases // Eur. Heart J. 2008. № 29. P. 270–6.
24. Darby S.C., Ewertz M., McGale P., Bennet A.M., Blom-Goldman U., Bronnum D., Correa C., Cutter D., Gagliardi G., Gigante B., Jensen M.B., Nisbet A., Peto R., Rahimi K., Taylor C., Hall P. Risk of is-chemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer // N. Engl. J. Med. 2013. № 368. P. 987–998.
25. Storey M.R., Munden R., Strom E.A., McNeese M.D., Buchholz T.A. Coronary artery dosimetry in intact left breast irradiation // Cancer. J. 2001. № 7. P. 492–497.
26. Correa C.R., Litt H.I., Hwang W.T., Ferrari V.A., Solin L.J., Harris E.E. Coronary artery findings af-ter left-sided compared with right-sided radiation treatment for earlystage breast cancer // J. Clin. Oncol. 2007. № 25. P. 3031–3037.
27. McGale P., Darby S.C., Hall P., Adolfsson J., Bengtsson N.O., Bennet A.M., Fornander T., Gigante B., Jensen M.B., Peto R., Rahimi K., Taylor C.W., Ewertz M. Incidence of heart disease in 35,000 women treated with radiotherapy for breast cancer in Denmark and Sweden // Radiother Oncol. 2011. № 100. P. 167–175.
28. Virmani R., Farb A., Carter A.J., Jones R.M. Comparative pathology: radiation-induced coronary artery disease in man and animals // Semin Interv Cardiol. 1998. № 3. P. 163–172.
29. Brosius F.C. 3rd, Waller B.F., Roberts W.C. Radiation heart disease. Analysis of 16 young (aged 15 to 33 years) necropsy patients who received over 3,500 rads to the heart // Am. J. Med. 1981. № 70. P. 519–530.
30. Veinot J.P., Edwards W.D. Pathology of radiation-induced heart disease: a surgical and autopsy study of 27 cases // Hum Pathol. 1996. № 27. P. 766–773.
31. McEniery P.T., Dorosti K., Schiavone W.A., Pedrick T.J., Sheldon W.C. Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation // Am. J. Cardiol. 1987. № 60. P. 1020–1024.
32. King V., Constine L.S., Clark D., Schwartz R.G., Muhs A.G., Henzler M., Hutson A., Rubin P. Symp-tomatic coronary artery disease after mantle irradiation for Hodgkin's disease // Int. J. Radiat. On-col. Biol. Phys. 1996. № 36. P. 881–889.
33. van Nimwegen F.A., Schaapveld M., Janus C.P., Krol A.D., Petersen E.J., Raemaekers J.M., Kok W.E., Aleman B.M., van Leeuwen F.E. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. JAMA Intern Med. 2015. № 175. P. 1007–1017.
34. Hering D., Faber L., Horstkotte D. Echocardiographic features of radiation-associated valvular disease // Am. J. Cardiol. 2003. № 92. P. 226–230.
35. Hull M.C., Morris C.G., Pepine C.J., Mendenhall N.P. Valvular dysfunction and carotid, subclavi-an, and coronary artery disease in survivors of Hodgkin lymphoma treated with radiation therapy // JAMA. 2003. № 290. P. 2831–2837.
36. Material podgotovlen redaktorami dlya pol'zovatelej sajta DomMedika na osnove trudov Anderson H.V., Bertrand M.E., Delacretaz E., Dervan J.P., Watson L.E., Babunashvili A.M., Galyavicha A.S., Gendlin G.E., Goldbergera A.L., Dzyaka G.V., Ivanova V.A., Mihajlova S.S., Moiseeva V.S., Storozhakov G.I., SHelepina A.A. Porazhenie klapanov serdca posle luchevoj terapii. URL:http://dommedika.com/cardiology/poragenie_klapanov_serdca_posle_luchevoi_terapii.html.
37. Michael H. Crawford, M.D. Chemotherapy-Induced Valvular Heart Disease // JACC: Cardio-vasc Imag. March 2016. V. 9. Iss. 3. P. 240–242.
38. Murbraech K., Wethal T., Smeland K.B., Holte H., Loge J. H., Holte E., Rösner A., Dalen H., Kise-rud C. E., Aakhus S. Valvular Dysfunction in Lymphoma Survivors Treated With Autologous Stem Cell Transplantation: A National Cross-Sectional Study // JACC: Cardiovascular Imaging. March 2016. V. 9. Iss. 3. P. 230–239.
39. Carver J.R., Ng A., Meadows A.T. et al. Cardiovascular late effects and the ongoing care of adult cancer survivors // Dis Manag 2008. № 11. P. 1–6.
40. Audrey H. Wu. Cardiotoxic drugs: clinical monitoring and decision making. Heart. 2008. № 94. P. 1503–1509.
41. Milan A., Puglisi E., Ferrari L., Bruno G., Losano I., Veglio F. Arterial hypertension and cancer // Int. J. Cancer. 2014. № 134. P. 2269–2277.
42. Izzedine H., Ederhy S., Goldwasser F., Soria J.C., Milano G., Cohen A., Khayat D., Spano J.P. Management of hypertension in angiogenesis inhibitor-treated patients // Ann Oncol. 2009. № 20. P. 807–815.
43. Wu S., Chen J.J., Kudelka A., Lu J., Zhu X. Incidence and risk of hypertension with sorafenib in patients with cancer: a systematic reviewand meta-analysis // Lancet Oncol. 2008. № 9. P. 117–123.
44. Eremina V., Jefferson J.A., Kowalewska J., Hochster H., Haas M., Weisstuch J., Richardson C., Kopp J.B., Kabir M.G., Backx P.H., Gerber H.P., Ferrara N., Barisoni L., Alpers C.E., Quaggin S.E. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy // N. Engl. J. Med. 2008. № 358. P. 1129–1136.

45. Hall P.S., Harshman L.C., Srinivas S., Witteles R.M. The frequency and severity of cardiovascular toxicity from targeted therapy in advanced renal cell carcinoma patients // JACC Heart Fail. 2013. № 1. P. 72–78.
46. Hugnes H.S., Wethal T., Aass N. et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer // J Clin Oncology. 2010. № 28. P. 4649–4657.
47. Huddart R.A., Norman A., Shahidi M. et al. Cardiovascular disease as long-termocomplication of treatment for testicular cancer // J Clin Oncology. 2003. № 21. P. 1513–1523.
48. Fedotkina YU.A., Panchenko E.P. Trombozy v onkologii. CH. 1 // Aterotromboz. Special'nyj medicinskij zhurnal. 2017. № 1. S. 11–15.
49. Baluda V.P., Baluda M.V., Tlepshukov I.K., Cyb A.F. Rak i tromboz / Pod red. V.P. Baludy. M.–Obninsk. 2001. 153 s.
50. Levine M.N., Kee A.Y., Kakkar A.K. Thrombosis and cancer. American Society of Clinical Oncol-ogy // 41 Annual meeting. 2005. May 13–17. P. 748–777.
51. Somonova O., Madzhuga A., Elizarova A. Trombozy i tromboehmbolii v onkologii. Sovremen-nyj vzglyad na problemu // Zlokachestvennye opuholi. 2014. № 3(10).
52. Haddad T.C., Greeno E.W. Chemotherapy-induced thrombosis // Thromb. Res. 2006. № 118. P. 555–568.
53. Valent P., Hadzijusufovic E., Schernthaner G.H.,Wolf D., Rea D., le Coutre P. Vascular safety is-sues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors // Blood. 2015. № 125. P. 901–906.
54. Plummer C., Henderson R.D., O'Sullivan J.D., Read S.J. Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy: a review // Stroke. 2011. № 42. P. 2410–2418.
55. De Bruin M.L., Dorresteijn L.D., van't Veer M.B., Krol A.D., van der Pal H.J., Kappelle A.C., Boogerd W., Aleman B.M., van Leeuwen F.E. Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma // J. Natl. Cancer Inst. 2009. № 101. P. 928–937.
56. Yuan H., Gaber M.W., Boyd K., Wilson C.M., Kiani M.F., Merchant T.E. Effects of fractionated ra-diation on the brain vasculature in a murine model: blood-brain barrier permeability, astrocyte proliferation, and ultrastructural changes // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2006. № 66. P. 860–866.
57. Louis E.L., McLoughlin M.J., Wortzman G. Chronic damage to medium and large arteries follow-ing irradiation // J. Can. Assoc. Radiol. 1974. № 25. P. 94–104.
58. Fajardo L.F. The pathology of ionizing radiation as defined by morphologic patterns // Acta Oncol. 2005. № 44. P. 13–22.
59. Jurado J.A., Bashir R., Burket M.W. Radiation-induced peripheral artery disease // Catheter Cardiovasc Interv. 2008. № 72. P. 563–568.
60. Limsuwan A., Pakakasama S., Rochanawutanon M., Hong-eng S. Pulmonary arterial hyperten-sion after childhood cancer therapy and bone marrow transplantation // Cardiology. 2006. № 105. P. 188–194.
61. Farha S., Dweik R., Rahaghi F., Benza R., Hassoun P., Frantz R., Torres F., Quinn D.A., Comhair S., Erzurum S., Asosingh K. Imatinib in pulmonary arterial hypertension: c-Kit inhibition // Pulm. Circ. 2014. № 4. P. 452–455.
62. Hoeper M.M., Barst R.J., Bourge R.C., Feldman J., Frost A.E., Galie N., Gomez-Sanchez M.A., Grimminger F., Grunig E., Hassoun P.M., Morrell N.W., Peacock A.J., Satoh T., Simonneau G., Tapson V.F., Torres F., Lawrence D., Quinn D.A., Ghofrani H.A. Imatinib mesylate as add-on therapy for pul-monary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study // Circulation 2013. № 127. P. 1128–1138.
63. Montani D., Bergot E., Gunther S., Savale L., Bergeron A., Bourdin A., Bouvaist H., Canuet M., Pi-son C., Macro M., Poubeau P., Girerd B., Natali D., Guignabert C., Perros F., O'Callaghan D.S., Jais X., Tubert-Bitter P., Zalcman G., Sitbon O., Simonneau G., Humbert M. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib // Circulation. 2012. № 125. P. 2128–2137.
64. Ranchoux B., Gunther S., Quarck R., Chaumais M.C., Dorfmuller P., Antigny F., Dumas S.J., Ray-mond N., Lau E., Savale L., Jais X., Sitbon O., Simonneau G., Stenmark K., Cohen-Kaminsky S., Hum-bert M., Montani D., Perros F. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents // Am. J. Pathol. 2015. № 185. P. 356–371.
65. Soyuz pediatrov Rossii. Associaciya detskih kardiologov Rossii. Federal'nye kliniche-skie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshchi detyam s perikarditami. / A.A. Baranov. Glavnyj vneshtatnyj specialist pediatr Minzdrava Rossii, akademik RAN 2014.
66. Lancellotti P, Nkomo V.T., Badano L.P., Bergler-Klein J., Bogaert J., Davin L., Cosyns B., Coucke P., Dulgheru R., Edvardsen T., Gaemperli O., Galderisi M., Griffin B., Heidenreich P.A., Nieman K., Pla-na J.C., Port S.C., Scherrer-Crosbie M., Schwartz R.G., Sebag I.A., Voigt J.U., Wann S., Yang P.C. Euro-pean Society of Cardiology, Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomog-raphy and Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Socie-ty of Echocardiography // Eur. Heart J. Cardiovasc Imaging. 2013. № 14. P. 721–740.
67. Stewart J.R., Fajardo L.F., Gillette S.M., Constine L.S. Radiation injury to the heart // Int. J. Ra-diat. Oncol. Biol. Phys. 1995. № 31. P. 1205–1211.
68. Applefeld M.M., Wiernik P.H. Cardiac disease after radiation therapy for Hodgkin's disease: analysis of 48 patients // Am. J. Cardiol. 1983. № 51. P. 1679–1681.
69. de Lemos J.A. Increasingly sensitive Assay for Cardiac Troponins // JAMA. 2013. № 309(21). P. 2262–9.
70. Cardinale D., Sandri M.T., Colombo A. et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk strati-fication of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy // Circulation. 2004. № 109. P. 2749–54.
71. Schmidinger M., Zielinski C.C., Vogl U.M. et al. Cardiac toxicity of sunitinib and sorafenib in pa-tients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2008. № 26. P. 5204–12.
72. Chu T.F., Rupnick M.A., Kerkela R. et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib // Lancet. 2007. № 370. P. 2011–p9.
73. Reichlin T., Hochholzer W., Bassetti S. et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensi-tive cardiac troponin assays // N. Engl. J. Med. 2009. № 361. P. 858–67.

74. Skovgaard D., Hasbak P., Kjaer A. BNP predicts chemotherapy-related cardiotoxicity and death: comparison with gated equilibrium radionuclide ventriculography // PLoS ONE. 2014. № 9. P. e96736.
75. Armenian S.H., Gelehrter S.K., Vase T. et al. Screening for cardiac dysfunction in anthracycline-exposed childhood cancer survivors // Clin. Cancer. Res. 2014. № 20. P. 6314–23.
76. Mavinkurve-Groothuis A.M., Groot-Loonen J., Bellersen L., et al. Abnormal NT-pro-BNP levels in asymptomatic long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines // Pediatr Blood Cancer. 2009. № 52. P. 631–6.
77. Ky B., Putt M., Sawaya H. et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. № 63. P. 809–16.
78. Weinberg E.O., Shimpo M., De Keulenaer G.W. et al. Expression and regulation of ST2, an inter-leukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction // Circulation. 2002. №106. P. 2961–2966.
79. Sabatine M.S., Morrow D.A., Higgins L.J. et al. Complementary roles for biomarkers of biome-chanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction // Circulation. 2008. № 117. P. 1936–1944.
80. Kuroiwa K., Arai T., Okazaki S. H. et al. Identification of human ST2 protein in the sera of pa-tients with autoimmune diseases // Biochem Biophys Res Commun. 2001. № 284. P. 1104–1108.
81. Mele D., Rizzo P., Pollina A.V., FIORENCIS A., Ferrari R. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: role of ultrasound deformation imaging as an aid to early diagnosis // Ultrasound in Med. & Biol. 2015. V. 41. № 3. P. 627–643.
82. Pizzino F., Vizzari G., Qamar R., Bomzer Ch., Carerj S., Zito C., Khandheria B.K. Multimodality Im-aging in Cardiooncology. Hindawi Publishing Corporation // Jour of Oncol. 2015. № 9. URL: http://dx.doi.org/10.1155/2015/263950
83. Gulati G., Zhang K.W., Scherrer-Crosbie M., Ky B. Cancer and Cardiovascular Disease: The Use of Novel Echocardiography Measures to Predict Subsequent Cardiotoxicity in Breast Cancer Treat-ed with Anthracyclines and Trastuzumab // Curr Heart Fail Rep. 2014. Dec. 11(4). P. 366–373.
84. Celujko V.I.; Kinoshenko K.YU. Ocenka deformacii miokarda levogo zheludochka v klini-cheskoj praktike // Farmakoterapiya. 2014. № 9. C. 185.
85. Alekhin M.N. Tkanevoj doppler v klinicheskoj ehkhokardiografii. Izd. 1-e. M.: Insvyaz'izdat. 2006. C. 4–22.
86. Emelina E.I., Storozhakov G.I., Gendlin G.I., Lepkov S.V., Oskanova R.S., Demina E.A. Slu-chaj antraciklin-inducirovannoj kardiomiopatii posle lecheniya diffuznoj krupnokletochnoj V-kletochnoj limfomy po skheme ASOR i luchevoj terapii // Serdechnaya nedostatochnost'. 2007. T. 7. № 4. C. 202–205.
87. Kalinkina N.V. Antraciklinovaya kardiomiopatiya // Ukrainskij kardiologicheskij zhur-nal. 2004. № 2. C. 116–122.
88. Elbl L., Chaloupka V., Vásová I., Nehyba S., Vorlícek J., Navrátil M., Kiss I., Cíhalová M. Damage of left ventricular function after treatment with doxorubicin in patients with malignant lymphomas // Vnitr Lek. 2000. V. 46. № 11. P. 768–775.
89. Tovarushkin V.V. Ocenka funkcional'nogo sostoyaniya serdechno-sosudistoj sistemy u neko-toryh grupp bol'nyh onkologicheskimi zabolevaniyami v processe luchevoj i himioterapii: Av-toref. dis. Obninsk. 1997. S.13.
90. Barclay L. Doxorubicin might be more likely to cause heart failure than previously suspected // Cancer. 2003. V. 97. P. 2869–2879.
91. Nikiforov V.S., Nikishchenkova YU.V. Sovremennye vozmozhnosti speckle tracking ehkhokardio-grafiii v klinicheskoj praktike // Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii. 2017. № 13(2). C. 248–255.
92. Stavenchuk T.V., Kosmacheva E.D., Slavinskij A.A., CHuprinenko L.M., SHelestova I.A., Bar-buhatti K.O., Porhanov V.A. Rol' metodiki Speckle-tracking Echocardiography na stadii sub-klinicheskogo ottorzheniya serdechnogo transplantanta // Vestnik transplantologii i iskus-stvennyh organov. 2015. T. XVII. № 4.
93. Deitman M., Iysyansky P., Sidenko S., Shir V., Peleg E., Binenbaum M. et al. Two-dimentional strain a novel software for real time quantitative echocardiographic assessment of myocardial func-tion // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2004. Oct. № 17(10). P. 1021–9.
94. Motoki H., Koayama J., Nakazawa H., Aizawa K., Kazai H., Izawa A. et al. Torsion analisis in the early detection of anthraclin-mediated cardiomyopathy // Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imaging. 2012. Jan. № 13(1). P. 95–103.
95. Saway H., Sebag I.A., Plana J.C., Januzzi J.L., Ky B., Tan T.C. et al. Assessment of echocardiog-raphy and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with an-thracylines, taxanes, and trastuzumab // Circ Cardiovasc Imaging. 2012. Sep. 1. № 5(5). P. 596–603.
96. SHiller N., Osipov M.A. Klinicheskaya ehkhokardiografiya. 2005. 241c.
97. Friedman M.A., Bozdech M.J., Billingham M.E., Rider A.K. Doxorubicin cardiotoxicity. Serial en-domyocardial biopsies and systolic time intervals // JAMA. 1978. Oct 6. № 240(15). P. 1603–6.
98. Mason J.W., Bristow M.R., Billingham M.E., Daniels J.R. Invasive and noninvasive methods of assessing adriamycin cardiotoxic effects in man: superiority of histopathologic assessment using endomyocardial biopsy // Cancer Treat Rep. 1978. Jun. № 62(6). P. 857–64.
99. Bovelli D., Plataniotis G., Rolla F. Minimum ClinicalRecomendations ESMO. M. 2010.
100. Gottdiener J.S., Mathisen D.J., Borer J.S., Bonow R.O., Myers C.E., Barr L.H., Schwartz D.E., Bacharach S.L., Green M.V., Rosenberg S.A. Doxorubicin cardiotoxicity: tassessment of late left ven-tricular dysfunction by radionuclide cineangiography // Ann. Intern. Med. 1981. № 94. P. 430–435.
101. Armstrong G.T., Plana J.C., Zhang N. et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging // Journal of Clinical Oncology. 2012. V. 30. № 23. P. 2876–2884.
102. Yl¨anen K., Poutanen T., Savikurki-Heikkil¨a P., Rinta-Kiikka I., Eerola A., Vettenranta K. Cardiac magnetic resonance imaging in the evaluation of the late effects of anthracyclines among long-term survivors of childhood cancer // Journal of the American College of Cardiology. 2013. V. 61. № 14. P. 1539–154.
103. Vasu S., Hundley W.G. Understanding cardiovascular injury after treatment for cancer: an overview of current uses and future directions of cardiovascular magnetic resonance // J. Cardio-vasc. Magn. Reson. 2013. Jul 31. P. 15–66.

104. Adams M.J., Hardenbergh P.H., Constine L.S., Lipshultz S.E. Radiation associated cardiovascular disease // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2003. Jan. № 45(1). P. 55–75.
105. Walker J., Bhullar N., Fallah-Rad N., Lytwyn M., GolianM, Fang T. et al. Role of three-dimensional echocardiography in breast cancer: comparison with two-dimensional echocardiog-raphy, multiplegated acquisition scans, and cardiac magnetic resonance imaging // J. Clin. Oncol. 2010. Jul. 20. № 28(21). P. 3429–36.
106. Stoodley P.W., Richards D.A., Hui R., Boyd A., Harnett P.R., Meikle S.R. et al. Two-dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy // Eur. J. Echocardiogr. 2011. Dec. № 12(12). P. 945–52.
107. Chaosuwannakit N., D'Agostino R.Jr., Hamilton C.A., Lane K.S., Ntim W.O., Lawrence J. et al. Aor-tic stiffness increases upon receipt of anthracycline chemotherapy // J. Clin. Oncol. 2010. Jan 1. № 28(1). P. 166–72.
108. Eckman D.M., Stacey R.B., Rowe R., D'Agostino R.J., Kock N.D., Sane D.C. et al. Weekly doxoru-bicin increases coronary arteriolar wall and adventitial thickness // PLoS One. 2013. № 8(2). e57554.
109. Holmes M.D., Chen W.Y., Feskanich D., Kroenke C.H., Colditz G.A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis // JAMA. 2005. May 25. № 293(20). P. 2479–86.
110. Jacobi B., Bongartz G., Partovi S., Schulte A.C., Aschwanden M., Lumsden A.B. et al. Skeletal muscle BOLD MRI: from underlying physiological concepts to its usefulness in clinical conditions // J. Magn. Reson. Imaging. 2012. Jun. № 35(6). P. 1253–65.
111. Hundley W.G., Bluemke D.A., Finn J.P., Flamm S.D., Fogel M.A., Friedrich M.G. et al. ACCF / ACR / AHA / NASCI / SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Forceon Expert Consensus Docu-ments // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. Jun 8. № 55(23). P. 2614–62.
112. Myerson S., Francis J., Neubauer S. Cardiovascular magnetic resonance. New York: Oxford Uni-versity Press. 2010. P. 198–199.
113. Ballyuzek M.F., Grinennko T.N., Kvetnoj I.M. Heart hormones in development of cardiovascular pathology // Klinicheskaja medicina. 2005. № 11. P. 4–12 (Russian Ballyuzek M.F., Grinenko T.N., Kvetnoj I.M. Gormony serdca v formirovanii serdechno-sosudistoj patologii // Klinicheskaya medicina. 2005. C. 4–12).
114. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J.P., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C., Head S.J., Juni P., Kappetein A.P., Kastrati A., Knuuti J., Landmesser U., Laufer G., Neumann F.J., Richter D.J., Schauerte P., Sousa Uva M., Stefanini G.G., Taggart D.P., Torracca L., Valgimigli M., Wijns W., Witkowski A. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on My-ocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Associa-tion for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // Eur. Heart. J. 2014. № 35. P. 2541–2619.
115. Roffi M., Patrono C., Collet J.P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F., Bax J.J., Borger M.A., Brotons C., Chew D.P., Gencer B., Hasenfuss G., Kjeldsen K., Lancellotti P., Landmesser U., Mehilli J., Mukherjee D., Storey R.F., Windecker S., Baumgartner H., Gaemperli O., Achenbach S., Agewall S., Badimon L., Baigent C., Bueno H., Bugiardini R., Carerj S., Casselman F., Cuisset T., Erol C., Fitzsimons D., Halle M., Hamm C., Hildick-Smith D., Huber K., Iliodromitis E., James S., Lewis B.S., Lip G.Y., Piepoli M.F., Richter D., Rosemann T., Sechtem U., Steg P.G., Vrints C., Luis Zamorano J. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Pre-senting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart. J. 2016. № 37. P. 267–315.
116. Steg P.G., James S.K., Atar D., Badano L.P., Blomstrom-Lundqvist C., Borger M.A., Di Mario C., Dickstein K., Ducrocq G., Fernandez-Aviles F. Gershlick A.H., Giannuzzi P., Halvorsen S., Huber K., Juni P., Kastrati A., Knuuti J., Lenzen M.J., Mahaffey K.W., Valgimigli M., van't Hof A., Widimsky P., Zahger D. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the Euro-pean Society of Cardiology (ESC), ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarc-tion in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart. J. 2012. № 33. P. 2569–2619.
117. de Haas E.C., Oosting S.F., Lefrandt J.D., Wolffenbuttel B.H., Sleijfer D.T., Gietema J.A. The met-abolic syndrome in cancer survivors // Lancet Oncol. 2010. № 11. P. 193–203.
118. Plana J.C., Galderisi M., Barac A, Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I.A., Agler D.A., Badano L.P., Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCara JM, Edvardsen T., Flamm S.D., Force T., Griffin B.P., Jerusalem G., Liu J.E., Magalhaes A., Marwick T, Sanchez L.Y., Sicari R., Villarraga H.R., Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiog-raphy and the European Association of Cardiovascular Imaging // Eur. Heart. J. Cardiovasc. Imag-ing. 2014. № 15. P. 1063–1093.
119. Groarke J.D., Nguyen P.L., Nohria A., Ferrari R., Cheng S., Moslehi J. Cardiovascular complica-tions of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for noninvasive imaging for detection of cardiovascular disease // Eur. Heart J. 2014. № 35. P. 612–623.
120. Klinicheskie rekomendacii po vedeniyu, diagnostike i lecheniyu klapannyh porokov serd-ca. M.: Izd-vo NCSSKH im. A. N. Bakuleva RAMN. 2009. 356 s.
121. Strevel E.L., Ing D.J., Siu L.L. Molecularly targeted oncology therapeutics and prolongation of the QT interval // J. Clin. Oncol. 2007. № 25. P. 3362–3371.
122. Farmakis D., Parissis J., Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. № 63. P. 945–953.
123. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitz-simons D., Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen K., Kuck K.H., Hernandez-Madrid A., Nikolaou N., Norekval T.M., Spaulding C., Van Veldhuisen D.J. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular

Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardi-ac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Pae-diatric and Congenital Cardiology (AEPC) // Eur. Heart. J. 2015. № 36. P. 2793–2867.
124. Al-Khatib S.M., LaPointe N.M., Kramer J.M., Califf R.M. What clinicians should know about the QT interval // JAMA. 2003. № 289. P. 2120–2127.
125. Bates S.E., Rosing D.R., Fojo T., Piekarz R.L. Challenges of evaluating the cardiac effects of an-ticancer agents // Clin. Cancer Res. 2006. № 12. P. 3871–3874.
126. Lenihan D.J., Kowey P.R. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors // Oncologist. 2013. № 18. P. 900–908.
127. Larsen T.B., Nielsen P.B., Skjoth F., Rasmussen L.H., Lip G.Y. Non-vitamin K antagonist oral an-ticoagulants and the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: a semi systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes // PLoS One. 2014. № 9. P. e114445.
128. Vasyuk YU.A., SHkol'nik E.L., Nesvetov V.V. i dr. Kardioonkologiya: sovremennye aspekty profilaktiki antraciklinovoj kardiotoksichnosti // Kardiologiya. 2016. T. 56. № 12. S. 74.
129. Shan K., Lincoff A.M., Young J.B. Anthracycline-induced cardiotoxicity // Ann. Intern. Med. 1996. № 125. P. 47–58.
130. Ranpura V., Pulipati B., Chu D., Zhu X., Wu S. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis // Am. J. Hypertens. 2010. № 23. P. 460–468.
131. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., Galie N., Gibbs J.S., Huis-man M.V., Humbert M., Kucher N., Lang I., Lankeit M., Lekakis J., Maack C., Mayer E., Meneveau N., Perrier A., Pruszczyk P., Rasmussen L.H, Schindler T.H., Svitil P., Vonk Noordegraaf A., Zamorano J.L., Zompatori M. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism // Eur. Heart J. 2014. № 35. P. 3033–3069, 3069a–3069k.
132. Schulman S., Goldhaber S.Z., Kearon C., Kakkar A.K., Schellong S., Eriksson H., Hantel S., Feuring M., Kreuzer J. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer // Thromb Haemost. 2015. № 114. P. 150–157.
133. Barginear M.F., Gralla R.J., Bradley T.P., Ali S.S., Shapira I., Greben C., Nier-Shoulson N., Aker-man M., Lesser M., Budman D.R. Investigating the benefit of adding a vena cava filter to anticoagu-lation with fondaparinux sodium in patients with cancer and venous thromboembolism in a pro-spective randomized clinical trial // Support Care Cancer. 2012. № 20. P. 2865–2872.
134. Villemur B., Payraud E., Seetha V., De Angelis M.P., Magne J.L., Perennou D., Carpentier P., Per-nod G. Arterial bypass iterative thrombosis and cancer: three cases // J. Mal. Vasc. 2014. № 39. № 14–17.
135. European Stroke Organisation, Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.L., Baumgartner I., Clement D., Collet J.P., Cremonesi A., De Carlo M., Erbel R., Fowkes F.G., Heras M., Kownator S., Minar E., Os-tergren J., Poldermans D., Riambau V., Roffi M., Rother J., Sievert H., van Sambeek M., Zeller T., ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treat-ment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2011. № 32. P. 2851–2906.
136. Fokkema M., den Hartog A.G., Bots M.L., van der Tweel I., Moll F.L., de Borst G.J. Stenting versus surgery in patients with carotid stenosis after previous cervical radiation therapy: systematic re-view and meta-analysis // Stroke. 2012. № 43. P. 793–801.
137. Gujral D.M., Shah B.N., Chahal N.S., Senior R., Harrington K.J., Nutting C.M. Clinical features of radiation-induced carotid atherosclerosis // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.). 2014. № 26. P. 94–102.
138. Sergomanova N.N. Rossijskij nauchnyj centr rentgenoradiologii Federal'nogo agentstva po zdravoohraneniyu i social'nomu razvitiyu (g. Moskva). Sostoyanie serdechno-sosudistoj si-stemy v processe i posle okonchaniya luchevoj terapii raka molochnoj zhelezy (obzor literatu-ry). URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v5/papers/litserg_v5.htm.
139. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Vonk Noordegraaf A., Beghetti M., Ghofrani A., Gomez Sanchez M.A., Hansmann G., Klepetko W., Lancellotti P., Matucci M., McDonagh T., Pierard L.A., Trindade P.T., Zompatori M., Hoeper M., Aboyans V., Vaz Carneiro A., Achenbach S., Agewall S., Allanore Y., Asteggiano R., Paolo Badano L., Albert Barbera J., Bouvaist H., Bueno H., Byrne R.A., Carerj S., Castro G., Erol C., Falk V., Funck-Brentano C., Gorenflo M., Granton J., Iung B., Kiely D.G., Kirchhof P., Kjellstrom B., Landmesser U., Lekakis J., Lionis C., Lip G.Y., Orfanos S.E., Park M.H., Piepoli M.F., Ponikowski P., Revel M.P., Rigau D., Rosenkranz S., Voller H., Luis Zamorano J. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hy-pertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // Eur. Heart. J. 2016. № 37. P. 67–119.
140. CHazova I.E., Avdeev S.N., Careva N.A., Volkov A.V., Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N. ot imeni rabochej gruppy po razrabotke i podgotovke Rossijskih rekomendacij po diagnostike i lecheniyu LG. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu legochnoj gipertenzii // MEDIASFERA: Terapevticheskij arhiv. 2014. T.86. № 9.
141. Rekomendacii po diagnostike i lecheniyu legochnoj gipertenzii Evropejskogo obshchestva kardiologov i Evropejskogo respiratornogo obshchestva 2015 g. // Prakticheskaya medicina. M. 2016.
142. Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Taran I.N., Ryabykina G.V., Lazutkina V.K., Danilov N.M., Saidova M.A. Legochnaya gipertenziya- v bor'be za kazhdogo pacienta // Prakticheskaya medicina. 2016. 64s.
143. YAvelov I.S. Sovremennye rekomendacii po diagnostike i lecheniyu boleznej // Consilium Medicum. URL: http://athero.ru/pericardit.htm.

144. Kursova L.V., Konoplyannikov A.G., Konoplyannikov M.A., Kal'sina S.SH., Ivanova I.N. Kardiomioblasty, poluchennye iz mezenhimal'nyh stvolovyh kletok, v kompleksnom lechenii luche-vyh povrezhdenij serdca // Radiacionnaya biologiya. Radioehkologiya. 2017. T. 57. № 1. S. 5–11.
145. Bolotina L.V., Ovchinnikov A.G. Problemy serdechno-sosudistyh oslozhnenij, inducirovan-nyh himioterapiej i targetnymi preparatami // Issledovaniya i praktika v medicine. 2015. T. 2. № 4. S.106–114.
146. Orditura M., Quaglia F., Morgillo F., Martinelli E., Lieto E., De Rosa G., Comunale D., Diadema M.R., Ciardiello F., Catalano G., De Vita F. Pegylated liposomal doxorubicin: pharmacologic and clini-cal evidence of potent antitumor activity with reduced anthracycline-induced cardiotoxicity (review) // Oncology reports. 2004. № 12. P. 549–556.
147. O'Shaughnessy J. Pegylated Liposomal Doxorubicin in the Treatment of Breast Cancer // Clin. Breast Cancer. 2003. № 4. P. 318–328.
148. O'Brien M.E., Wigler N., Inbar M., Rosso R., GrischkeE., Santoro A., Catane R., Kieback D.G., Tomczak P., Ackland S.P., Orlandi F., Mellars L., Alland L., Tendler C. CAELYX Breast Cancer Study Group. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of meta-static breast cancer // Ann. Oncol. 2004. № 15. P. 440–449.
149. van Dalen E.C., Caron H.N., Dickinson H.O., Kremer L.C. Cardioprotective interventions for can-cer patients receiving anthracyclines // Cochrane Database Syst Rev. 2011. C. 6.
150. Schuchter LM et al. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radio-therapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of clinical Oncology // J. Clin. Oncol. 2002. № 20. P. 2895-903.
151. Kalay N., Basar E., Ozdogru I., Er O., Cetinkaya Y., Dogan A., Inanc T., Oguzhan A., Eryol N.K., Topsakal R., Ergin A. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. № 48. P. 2258–2262.
152. Georgakopoulos P., Roussou P., Matsakas E., Karavidas A., Anagnostopoulos N., Marinakis T., Galanopoulos A., Georgiakodis F., Zimeras S., Kyriakidis M., Ahimastos A. Cardioprotective effect of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized, controlled study with 36-month follow-up // Am. J. Hematol. 2010. № 85. P. 894–896.
153. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., De Giacomi G., Rubino M., Veglia F., Fiorentini C., Cipolla C.M. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy // J. Am. Coll. Cardiol. 2010. № 55. P. 213–220.
154. Akolkar G., Bhullar N., Dews H., Shaikh B., Premecz S., Bordun K., et al. The role of rennin angi-otensin antagonists in prevention of doxorubicin and trastuzumab induced cardiotoxity // Cardio-vask. Ultrasound. 2015. № 13(1). P. 18.
155. Jensen B., Skovsgaard T., Nielsen S. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients // Ann. Oncol. 2002. № 13. P. 699–709.
156. Jing Zhang, Xiaohai Cui, Yan Yan et al. Reaserch progress of cardioprotective agents for preven-tion of anthracycline cardiotoxity // Am. J. Transl. Res. 2016. № 8(7). P. 2862–2875.
157. Lipshultz S.E., Adams M.J., Colan S.D., Constine L.S., Herman E.H., Hsu D.T., Hudson M.M., Kre-mer L.C., Landy D.C., Miller T.L., Oeffinger K.C., Rosenthal D.N., Sable C.A., Sallan S.E., Singh G.K., Steinberger J., Cochran T.R., Wilkinson J.D. American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Basic Cardiovascu-lar Sciences, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Nutrition Physical Activity and Metabolism. Long-term cardiovascular toxicity in children, ado-lescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, man-agement, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart As-sociation // Circulation. 2013. № 128. P. 1927–1995.
158. Armenian S.H., Hudson M.M., Mulder R.L., Chen M.H., Constine L.S., Dwyer M., Nathan P.C., Tissing W.J., Shankar S., Sieswerda E., Skinner R., Steinberger J., van Dalen E.C., van der Pal H., Wal-lace W.H., Levitt G., Kremer L.C. International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmoni-zation Group. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group // Lancet Oncol. 2015. № 16. P. e123–136.
159. Armstrong G.T., Oeffinger K.C., Chen Y., Kawashima T., Yasui Y., Leisenring W., Stovall M., Chow E.J., Sklar C.A., Mulrooney D.A., Mertens A.C., Border W., Durand J.B., Robison L..L, Meacham L.R. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer // J. Clin. Oncol. 2013. № 31. P. 3673–3680.
160. Armstrong G.T., Plana J.C., Zhang N., Srivastava D., Green D.M., Ness K.K., Daniel Donovan F., Metzger M.L., Arevalo A., Durand J.B., Joshi V., Hudson M.M., Robison L.L., Flamm S.D. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and car-diac magnetic resonance imaging // J. Clin. Oncol. 2012. № 30. P. 2876–2884.
161. Perikardit. Prichiny, simptomy, priznaki, diagnostika i lechenie patologii. URL: http://www.polismed.com/articles-perikardit-prichiny-simptomy-diagnostika-lechenie.html#anchor_4
162. Rukovodstvo po kardiologii: Ucheb. posobie. V 3 t. / Pod red. G.I. Storozhakova, A.A. Gorba-chenkova. M.: GEHOTAR-Media. 2008. T.2: 512 s.