

ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ЛИМФОМАМИ НА ФОНЕ ВВЕДЕНИЯ АНТРАЦИКЛИНОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

Шуйкова К. В., Емелина Е. И., Гендлин Г. Е., Сторожаков Г. И.

Цель. Изучение токсического воздействия антрациклиновых антибиотиков на работу сердца в различные периоды их введения.

Материал и методы. Нами обследовано 94 пациента с лимфомами до, в момент проведения и в отдаленном периоде после окончания химиотерапии. Все больным проводилось СХМ с оценкой ВСР и длительности интервала QTc. При ЭхоКГ изучалась систолическая и диастолическая функции ЛЖ; последняя с использованием показателей $V_{1/3}$, ФН и ФР за первую треть диастолы.

Результаты. У части пациентов в момент введения антрациклинов отмечено удлинение интервала QTc с статистически более низкими показателями ВСР и диастолических параметров (ФН и ФР ЛЖ). У 11 из 24 пациентов, обследованных в динамики, выявлены симптомы ХСН, что сопровождалось статистически значимым последовательным снижением КДО, иКДО и ФР ЛЖ.

Заключение. У части пациентов в момент введения антрациклиновых антибиотиков наблюдается скрытая диастолическая дисфункция ЛЖ и преобладание активности СНС на работу сердца, что может определять в дальнейшем ремоделирование миокарда с формированием антрациклин-индуцированной кардиомиопатии.

Российский кардиологический журнал 2016, 1 (129): 41–46

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-41-46>

Ключевые слова: химиотерапия, антрациклиновая кардиотоксичность, вариабельность сердечного ритма, скорректированный интервал, диастолическая дисфункция, объем левого желудочка за первую треть диастолы, фракция наполнения, фракция расслабления.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Шуйкова К. В. — ассистент кафедры госпитальной терапии №2, Емелина Е. И. — доцент кафедры госпитальной терапии №2, Гендлин Г. Е.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №2, Сторожаков Г. И. — академик РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии №2.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

rgmugt2@mail.ru

ВСР — вариабельность сердечного ритма, иКДО — индексированный конечно-диастолический объем (мл/м²), иКСО — индексированный конечно-систолический объем (мл/м²), КДО — конечно-диастолический объем (мл/м²), КСО — конечно-систолический объем (мл/м²), ЛЖ — левый желудочек, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СНС — симпатическая нервная система, СХМ — суточное Холтеровское мониторирование, ФИ — фракция изгнания, ФН — фракция наполнения, ФР — фракция расслабления, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХТ — химиотерапия, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, QTc — скорректированный интервал QT, NN100 — сумма всех подобных NN с отклонениями, большими, чем 100 мс, NN200 — сумма всех подобных NN с отклонениями, большими, чем 200 мс, NN50 — сумма всех подобных NN с отклонениями, большими, чем 50 мс (вычисляется разница между следующими друг за другом интервалами NN, и все разницы более 50 мс суммируются), pNN100 — процентное соотношение смежных NN интервалов с изменениями, большими 100 мс к общему числу NN интервалов, pNN50 — процентное соотношение смежных NN интервалов с изменениями, большими 50 мс к общему числу NN интервалов, rMSSD — среднеквадратичное от последовательных отклонений: все отклонения между следующими друг за другом интервалами NN возводятся в квадрат и суммируются, сумма делится на число отклонений и из результата извлекается квадратный корень, SDNN — стандартное усредненное отклонение NN, SDNNidx — стандартное отклонение интервалов NN, $V_{1/3}$ — объем ЛЖ за первую треть диастолы.

Рукопись получена 02.12.2015

Рецензия получена 04.12.2015

Принята к публикации 11.12.2015

CHANGE OF THE LEFT VENTRICLE FUNCTIONING IN LYMPHOMA TREATED WITH ANTHRACYCLINE ANTIBIOTICS

Shuykova K. V., Emelina E. I., Gendlin G. E., Storozhakov G. I.

Aim. Study of toxic effect of anthracycline antibiotics on the heart in various periods of application.

Material and methods. We studied 94 patients with lymphomas before, at the moment and in long-term follow-up of chemotherapy. All patients underwent AHM with HRV and QTc duration. In EchoCG we studied systolic and diastolic LV function; the latter — with values of $V_{1/3}$, IF and RF in the first third of diastole.

Results. In some patients at the moment of anthracycline application we found the prolonged QTc with statistically lower HRV and diastolic parameters (IF and RF of LV). In 11 from 24 patients, assessed in dynamics, we found the signs of CHF, followed with consequent decrease of EDV, iEDV and RF of LV.

Conclusion. In some patients at the moment of anthracycline antibiotics load there is covert diastolic dysfunction of the LV and predominance of SNS on the heart that

might lead later to remodeling of myocardium with the development of anthracycline-induced cardiomyopathy.

Russ J Cardiol 2016, 1 (129): 41–46

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-1-41-46>

Key words: chemotherapy, anthracycline cardiotoxicity, heart rate variability, corrected interval, diastolic dysfunction, left ventricle volume in first third of diastole, injection fraction, relaxation fraction.

N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia.

Известно, что заболеваемость злокачественными новообразованиями в мире увеличивается. В то же время в последние годы отмечено снижение смертности от раковых заболеваний, что обусловлено более раннее диагностикой и новыми методами лечения онкологических больных [1].

За 2012г в мире зарегистрировано 14,1 млн новых случаев онкологических заболеваний, количество смертей от них составило 8,2 млн [1]. В России же за 2012г было зарегистрировано 0,526 млн новых случаев злокачественных болезней, при этом смертность составила 0,29 млн [2]. В то же время, как в мире, так

и в России от них умирают все меньше, а в нашей стране число умерших от рака снизилось с 2002 по 2012гг на 8,86% [1, 2].

С учетом того, что многие онкологические заболевания на определенной стадии излечимы (например, лимфома Ходжкина) или переходят в длительную ремиссию (рак молочной железы), основные усилия должны быть направлены на снижение числа осложнений химиотерапии. Попытки лечения отдаленных последствий химиолучевой терапии не всегда эффективны и приоритетным становится раннее выявление нежелательных воздействий, проведение профилактических мероприятий и их своевременная коррекция.

Поэтому все более интенсивно изучаются случаи кардиотоксичности препаратов применяемых в онкологии. Лидерство среди них занимают антрациклиновые антибиотики. Высокая противоопухолевая активность этой группы препаратов, во многом объясняет и развитие кардиологических осложнений при их использовании.

В зависимости от скорости развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности ее разделяют на несколько видов [3, 4]:

- острую, развивающуюся менее чем в 1% случаев, которая считается обратимой, но может протекать достаточно тяжело [5];

- остро начавшуюся хроническую прогрессирующую, симптомы которой проявляются у 1,6-2,1% пациентов в момент введения препаратов или в течение первого года;

- поздно начавшуюся прогрессирующую, возникающую у 1,6-2,5% больных через год после окончания лечения;

- отдаленную (поздно начавшуюся), проявляющуюся через 10-30 лет после завершения химиотерапии.

Наибольшее количество случаев сердечно-сосудистых событий, развивающихся после противоопухолевого лечения, описанных в литературе, относятся к той или иной форме хронической антрациклиновой кардиотоксичности. Многие механизмы ее развития к настоящему моменту изучены и продолжают изучаться, однако процессы, которые возникают в миокарде в момент введения антрациклинов — малоизвестны.

В большинстве работ антрациклиновая кардиомиопатия имеет характеристики дилатационной или рестриктивной. При этом у взрослых пациентов ремоделирование сердца чаще носит дилатационный характер, а у пациентов, которые получали лечение в детском возрасте — рестриктивный и дилатационный [3, 6]. В 2007г на нашей кафедре были опубликованы данные об изменениях внутрисердечной гемодинамики у больных с лимфопролиферативными заболеваниями на фоне проведения химиотерапии с включением антрациклиновых антибиотиков в уме-

ренных дозах. Было показано, что в отдаленном периоде противоопухолевого лечения, отмечается достоверное снижение фракции изгнания (ФИ) левого желудочка (ЛЖ) в пределах нормальных значений, сопровождающееся статистически значимым увеличением конечно-систолического объема ЛЖ (КСО) и его индексированного значения (иКСО), без изменения конечно-диастолического объема (КДО) [7].

В настоящее время нами наблюдаются 3 типа ремоделирования сердца под действием антрациклиновых антибиотиков:

- с маленькой полостью ЛЖ и нормальной ФИ, но с одышкой, небольшими отеками (у большинства таких пациентов в дальнейшем симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН) исчезают);

- больные с большой полостью ЛЖ и низкой ФИ, с типичным течением ХСН;

- самая тяжелая группа пациентов — с маленькой полостью и низкой ФИ, с самым тяжелым течением ХСН [7].

Материал и методы

Нами обследовано 94 пациента с установленным диагнозом лимфома Ходжкина, среди них было 53 женщины, в возрасте 28 (23,0-36,0) лет и 41 мужчина, в возрасте 27 (23,0-39,0) лет. Большинство из них были с II стадией заболевания согласно классификации лимфом Ann. Arbor в модификации Cotswold (1971г) (рис. 1А). Наличие симптомов интоксикации у пациентов (лихорадка, ночная потливость, снижение массы тела более чем на 10% за последние 6 месяцев) было выражено одинаково (рис. 1Б).

Все пациентам проводилась химиотерапия, по схемам ABVD, BEACOPP, CNOP и EA(50)COPP. Доза доксорубина (адриабластина) в схеме BEACOPP составила 200 мг/м², в остальных — 300 мг/м², что значительно ниже пороговой для антрациклиновых антибиотиков (550 мг/м²). Консолидирующая лучевая терапия проведена 50 пациентам.

В комплекс нашего обследования входили: первичный осмотр больного с изучением истории болезни, суточное Холтеровское мониторирование (СХМ) с оценкой вариабельности сердечного ритма (ВСР) во временной области и определением длительности скорректированного интервала QT (QTc); эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой систолической и диастолической функции ЛЖ.

СХМ проводилось на регистраторе Shiller MT-100 с использованием программного обеспечения для оценки ВСР. Длительность интервала QT оценивалась вручную, вычисление QTc проводился по формуле Баззета. Его оценка проводилась в 6-часовом периоде из 24-часовой записи СХМ, во время которого вводились антрациклины. При этом за удлиненный интервал QTc было принято значение >460 мс. Перед лечением и в отдаленном периоде после лече-

ния интервал QTc и BCP оценивались в то же время суток, что и при введении антрациклинов.

ЭхоКГ-исследование проводилось на аппарате Acuson Sequoia 512 (Simens, ФРГ). В настоящее время проявляется интерес к процессам, происходящим в ЛЖ в первую 1/3 диастолы [8, 9]. Поэтому, помимо стандартного протокола ЭхоКГ оценивалась диастолическая функция ЛЖ с использованием его объемных показателей за первую треть диастолы:

- объем ЛЖ за первую треть диастолы ($V_{1/3}$);
- фракция наполнения (ФН) за первую треть диастолы;
- фракция расслабления (ФР) за первую треть диастолы.

Объем ЛЖ в первой трети диастолы определялся нами следующим образом: продолжительность всей диастолы оценивалась от момента максимальной систолы на ЭхоКГ до зубца R синхронно записываемой ЭКГ, затем определялась временная точка, соответствующая 1/3 диастолы, в момент которой по методу Симпсона определялся объем ЛЖ сердца. ФН определялась как отношение объема ЛЖ за первую 1/3 диастолы к КДО: $ФН = [V_{1/3} / КДО] * 100\%$. ФР рассчитывалась как $ФР = [(V_{1/3} - КСО) / (КДО - КСО)] * 100\%$. При этом данные показатели не коррелировали с КДО или иКДО и были независимы от них.

Всего обследовано 94 пациента. У 24 пациентов удалось проследить динамику ЭхоКГ-показателей до, после первого курса и в отдаленном периоде после окончания химиолучевой терапии (до 6 месяцев). Кроме того, еще 70 больных были обследованы на разных этапах, их данные вместе с показателями упомянутых выше пациентов до лечения ($n=18$), в момент лечения ($n=58$) и в отдаленном периоде ($n=74$) сравнивались как независимые величины.

Статистический анализ в отсутствие нормального распределения проводился с использованием непараметрических методов: при сравнении двух групп независимых величин для оценки статистической значимости использовался метод Манна-Уитни. В сравнении трех или нескольких групп независимых величин применяли метод Краскела-Уоллиса, с последующей попарной оценкой значимости различий по методу Манна-Уитни. При сравнении двух зависимых величин использовали метод Вилкоксона, трех или нескольких зависимых величин — Фридмана-Кендалла в статистике ANOVA. Все данные, если не оговорено, представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

Результаты

Из пациентов, обследованных в динамике, была выделена группа пациентов с симптомами ХСН (в основном на уровне II ФК), возникшими к моменту завершения лечения ($n=11$). Оказалось то, что у них

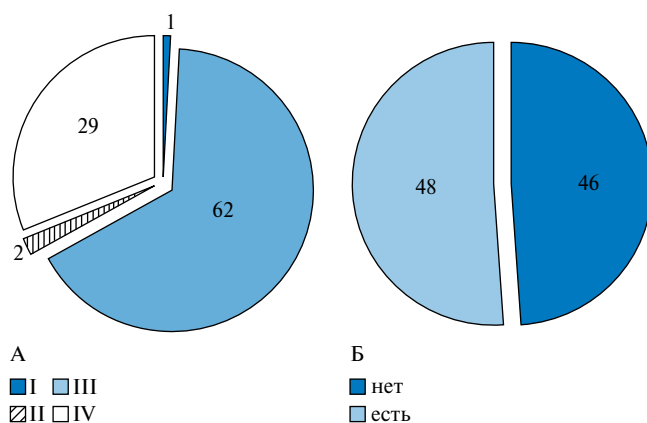


Рис. 1 (А, Б). Распределение пациентов. А — распределение пациентов по стадиям заболевания. Б — распределение пациентов по наличию симптомов интоксикации.

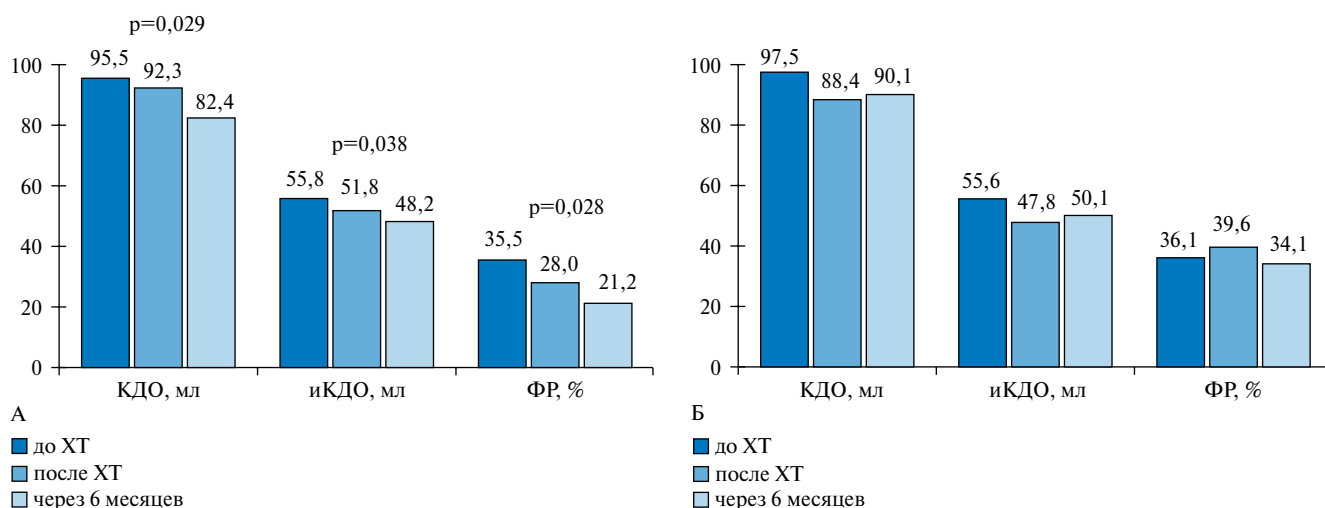


Рис. 2 (А, Б). Динамика показателей ЭхоКГ (КДО, иКДО, ФР) у больных до химиотерапии, после первого курса и через 6 месяце после ее завершения. А — больные с симптомами ХСН. Б — больные без симптомов ХСН.

Сокращение: ХТ — химиотерапия.

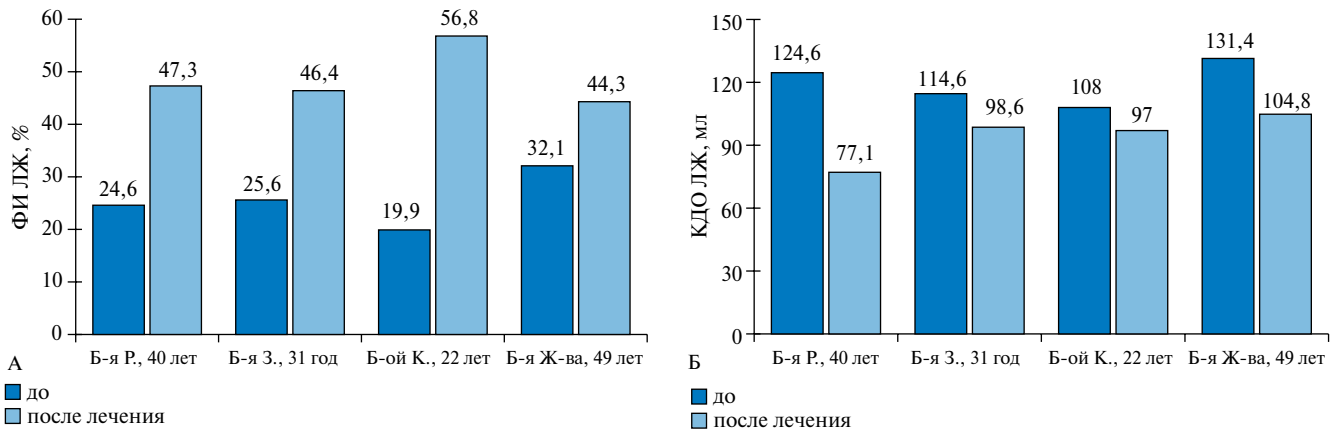


Рис. 3 (А, Б). Динамика показателей ЭхоКГ у 4-х пациентов после лечения антрациклиновой кардиомиопатии. А – динамика ФИ ЛЖ. Б – динамика КДО ЛЖ.

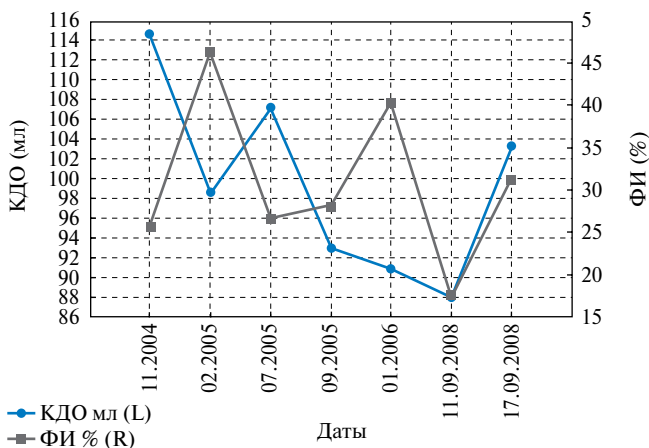


Рис. 4. Динамика показателей ЭхоКГ (КДО ЛЖ и ФИ ЛЖ) у больной З., 31 год, на фоне лечения антрациклиновой кардиомиопатии.

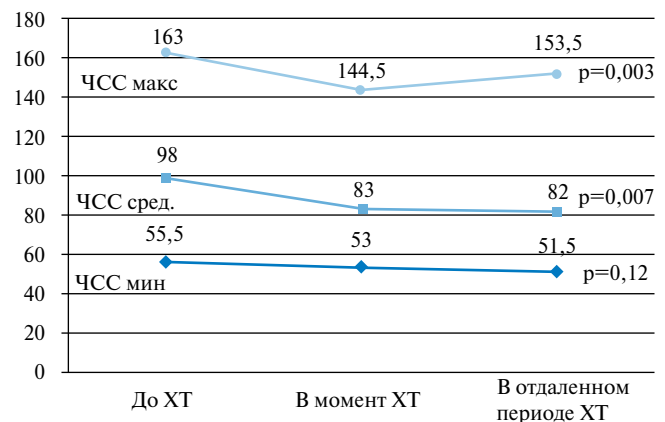


Рис. 5. ЧСС на разных этапах проведения химиотерапии.

отмечалось статистически значимое снижение КДО и иКДО на всем протяжении исследования. У больных без ХСН ($n=13$) также выявлено снижение этих показателей после первого курса, но в отдаленном периоде происходил возврат этих показателей исходному уровню. Кроме того, у больных с явлениями ХСН отмечалось статистически значимое снижение ФР, тогда как у больных без ХСН этого не отмечено (рис. 2).

У 4 пациентов в дальнейшем развилась клиническая картина тяжелой ХСН с низкой ФИ ЛЖ и маленькой или нормальной полостью ЛЖ. С помощью стандартной терапии ХСН удалось временно достичь приемлемых клинических результатов. При этом, несмотря на небольшие исходные значения КДО, на фоне лечения диуретиками и ингибиторами АПФ произошло еще большее его уменьшение и увеличение ФИ (рис. 3).

Иллюстрацией развития подобного ремоделирования в течение длительного времени служит четырехлетнее наблюдение за одной из этих пациенток, у которой прогрессировало снижение и КДО и ФИ ЛЖ (рис. 4).

По данным 24-часовой записи СХМ у пациентов в момент проведения химиотерапии отмечались следующие изменения: синусовая тахикардия частота сердечных сокращений (ЧСС) >90 уд./мин) — 9 пациен-

тов (15%), наджелудочковая экстрасистолия — 1 пациент (1,7%), желудочковая экстрасистолия — 1 пациент (1,7%), удлинение интервала QTc — 14 пациентов (24,1%). Тяжелые сердечно-сосудистые события развились у 4-х пациентов, что составило 6,9%: 3 пациента — клиническая картина ОИМ, 1 пациент — клиническая картина ОНМК. Данные пациентов с тяжелой клинической картиной острой кардиотоксичности из статистического анализа были исключены.

Самая высокая ЧСС отмечалась до начала химиотерапии, что возможно было связано с эмоциональным фоном. В последующем, в момент проведения химиотерапии, ЧСС снижалась. В отдаленном периоде после окончания химиотерапии отмечено статистически значимое возрастание максимальной ЧСС (рис. 5). Изменения ЧСС на разных этапах химиотерапии могут быть связаны с первичной эффективностью препаратов и их токсическим влиянием в дальнейшем.

До проведения химиотерапии статистически значимых изменений ВСП и показателей внутрисердечной гемодинамики не отмечалось.

В период проведения химиотерапии у 14 из 58 пациентов отмечено удлинение интервала QTc. При этом, у больных с удлиненным интервалом QTc выяв-

Таблица 1

ЧСС в группах больных с различным интервалом QTc во время проведения химиотерапии

| Показатели | Группа с QTc <460 мс (n=44) | Группа QTc >460 мс (n=14) | P _{MW} |
|---------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------|
| Минимальная ЧСС (уд./мин) | 64 (57-67) | 78 (69-80,5) | 0,001 |
| Средняя ЧСС (уд./мин) | 88,5 (79,5-93,5) | 99 (88-107) | 0,02 |

Таблица 2

ВСР в группах больных с различным интервалом QTc во время проведения химиотерапии

| Показатели | Группа с QTc <460 мс (n=44) | Группа с QTc >460 мс (n=14) | P _{MW} |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|
| SDNN, мс | 103 (82,5-129) | 67,5 (52-85) | 0,003 |
| SDNNidx, мс | 57 (43-72) | 35,5 (25-54) | 0,003 |
| rMSSD, мс | 32,5 (23-45,5) | 19,5 (14,5-32) | 0,02 |
| NN50 | 1973,5 (692,5-4192) | 533,5 (257-1355) | 0,01 |
| pNN50% | 6,2 (2-14,3) | 1,4 (0,7-4,5) | 0,007 |
| NN100 | 226,5 (71,5-684,5) | 76 (26-162) | 0,01 |
| pNN100% | 0,7 (0,3-2,3) | 0,2 (0,1-0,05) | 0,009 |
| NN200 | 35,5 (15-88,5) | 9,5 (2,5-29,5) | 0,02 |

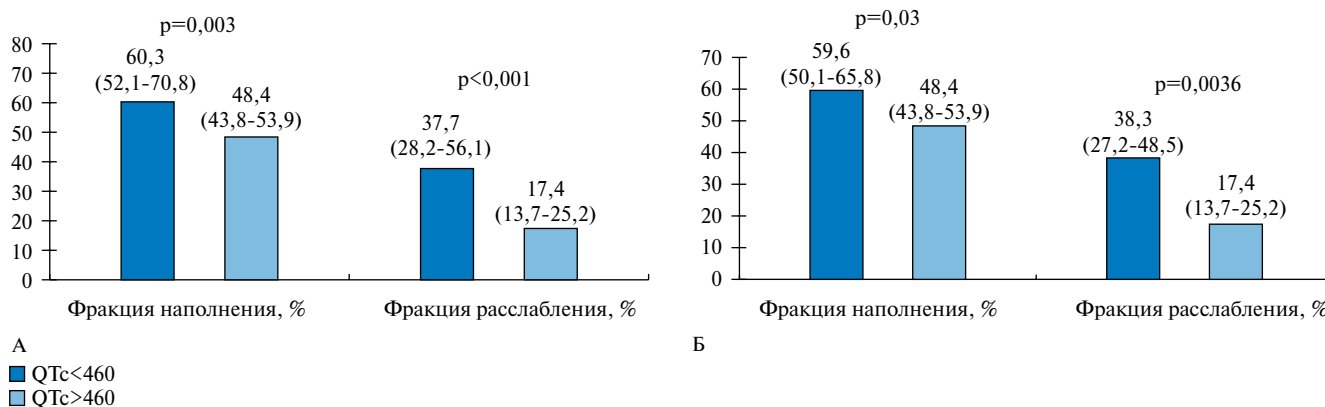


Рис. 6 (А, Б). Показатели фракции наполнения и фракции расслабления в период проведения химиотерапии у больных с нормальным и удлинённым интервалом QTc. **А** – независимо от значений ЧСС. **Б** – при ЧСС <100 уд./мин.

лена статистически значимо более высокие показатели минимальной и средней ЧСС (табл. 1).

По-видимому, в группе пациентов с удлинённым интервалом QTc имела место более выраженная активность СНС во время введения химиотерапевтических препаратов. Данное предположение подтверждено снижением показателей ВСР относительно нормальных значений в обеих группах больных, в группе больных с удлинённым интервалом QTc эти показатели оказались еще ниже, чем у больных с нормальным интервалом QTc (табл. 2).

Показательно, что у больных с удлинённым интервалом QTc на фоне введения химиотерапевтических препаратов отмечено статистически значимое снижение ФН и ФР ЛЖ за первую треть диастолы (рис. 6А) в сравнении с группой с нормальным QTc, в то время как обычные показатели импульсного и тканевого Доплера не различались. Для исключения влияния ЧСС на исследуемые

показатели, были проанализированы данные пациентов с ее одинаковыми значениями (18 больных с нормальным QTc и 14 — с удлинённым QTc). При одинаковой ЧСС (<100 в мин) эти различия остались такими же: у пациентов с удлинённым интервалом QTc ФН и ФР были статистически значимо ниже, чем в группе пациентов с нормальным интервалом QTc (рис. 6Б).

В отдалённом периоде после окончания химиотерапии оставалось такое же количество пациентов с удлинённым интервалом QTc, однако отличия в показателях диастолической функции исчезли, из показателей ВСР статистически ниже остался только SDNN.

Обсуждение

Как сказано выше, антрациклиновая кардиомиопатия в разных возрастных группах имеет различные эхокардиографические характеристики. У пациентов, которым химиотерапия проводилась в детском возрасте, в отдалённом

ленном периоде развивается рестриктивная или дилатационная кардиомиопатия, у взрослых пациентов — дилатационная [3, 6]. Нами показано, что у части молодых пациентов после лечения антрациклинами симптомы ХСН появляются на фоне нормального или уменьшенного КДО ЛЖ и скрытой диастолической дисфункции и нормальной ФИ ЛЖ. Значительно реже возникает тяжелая систолическая дисфункция без дилатации ЛЖ.

Изменения в миокарде, определяющие дальнейшее развитие и прогрессирование антрациклиновой кардиотоксичности, по-видимому, происходят именно в момент их введения. В нашем исследовании у пациентов в отдаленном периоде после окончания химиотерапии отмечена тенденция к тахикардии, что вероятно всего связано с преобладанием воздействия СНС на работу сердца. В период проведения химиотерапии признаки ее активизации оказались более выражены у больных с удлинением QTc, что подтверждалось более высокой ЧСС и сниженной ВСР.

В 2006г Калинкина Н.В. описала появление в момент тахикардии ишемических изменений на фоне минимальной физической нагрузки по данным СХМ у 87 из 118 пациентов (73,7%), которые получали антрациклиновые антибиотики в дозах $<550 \text{ мг/м}^2$. При этом клинических проявлений ишемии выявлено не было. Кроме того, ею отмечено снижение ВСР именно у этих 87 пациентов [10].

А в 2009г была описана взаимосвязь снижения вольтажа QRS-комплекса, увеличения длительности интервала QTc у больных с лимфопролиферативными заболеваниями, которые получали лечение антрациклиновыми антибиотиками в дозах не превышающих пороговые. Авторами показано достоверное удлинение интервала QTc в пределах нормальных значений на фоне химиотерапии и через 6 месяцев после окончания противоопухолевого лечения [11].

Мы попытались оценить изменение интервала QTc и диастолической функции ЛЖ, как предикторов развития тяжелой ХСН у больных непосредственно после лечения антрациклиновыми антибиотиками. Помимо стандартных методик оценки диастолической функции, мы определяли объем ЛЖ, ФН и ФР за первую треть диастолы. У группы больных с удлинением интервала QTc в момент проведения химиотерапии отмечено статистически значимое снижение двух последних показателей. Вероятнее всего, этот факт говорит об изменениях микрососудистого русла миокарда на фоне введения химиотерапевтических препаратов, что и проявляется скрытой диастолической дисфункцией и удлинением интервала QTc.

В 2005г Исхаков Э.Д. исследовал кардиотоксичность антрациклиновых антибиотиков при лечении пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями при помощи равновесной радионуклидной вентрикулографии. В исследовании было показано, что у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, в момент проведения химиотерапии происходит снижение фракции наполнения ЛЖ в различные фазы диастолы, наиболее значимо за первую треть [9].

Таким образом, у части больных в момент введения антрациклиновых антибиотиков развивается нестабильность миокарда ЛЖ со скрытой диастолической дисфункцией и преобладанием симпатического воздействия на сердце, что отражается в удлинении интервала QTc и снижении ВСР. Пока остается неясным, чем определяется дальнейшее ремоделирование ЛЖ в отдаленном периоде после терапии антрациклинами у больных с и без ХСН. Учитывая развитие тяжелой дисфункции ЛЖ у части пациентов после полихимиотерапии лимфом, необходимо дальнейшее изучение этих процессов с анализом полиморфизма генов, кодирующих сократительные белки [12].

Литература

1. Stewart B, Wild CP. World Cancer Report 2014. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
2. Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV. Malignant neoplasms in Russia in 2012 (morbidity and mortality). М.: FGBI "MNIОI them. P.A. Herzen "Russian Ministry of Health; 2014. Russian (Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ "МНИОИ им. П.А. Герцена" Минздрава России; 2014).
3. Raj S, Franco VI, Lipshultz SE. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Treat Options Cardio Med* (2014) 16: 315.
4. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2012. 23 (Suppl 7): vii155-vii166.
5. Gendlin GE, Storozhakov GI, Shuykova KV, et al. Acute cardiovascular events during antitumor drugs treatment: clinical cases. *Clinical oncohematology*. 2011; 4(2): 155-64 Russian (Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И., Шуйкова К.В. и др. Острые сердечно-сосудистые события во время применения противоопухолевых химиопрепаратов: клинические наблюдения. *Клиническая онкогематология*. 2011; 4 (2): 155-64).
6. Douraid KS, Kasil IR. Chemotherapy Induced Cardiomyopathy: Pathogenesis, Monitoring and Management. *J. Clin. Med Res*. 2009; 1(1): 8-12.
7. Emelina EI. The cardiovascular system in patients lymphoproliferative diseases treated with anthracycline antibiotics. Dissertations for the degree of candidate of medical sciences. Moscow. 2007. (Емелина Е.И. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных лимфопролиферативными заболеваниями, получавших антрациклиновые антибиотики. Дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 2007).
8. Satlykova DF. Role of radionuclide 4D-tomoventricleulography in a comprehensive assessment of violations of systolic and diastolic function of the heart in patients with heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction. Dissertations for the degree of candidate of medical sciences. Moscow. 2014. (Сатлыкова Д.Ф. Роль радионуклидной 4D-томоventрикулографии в комплексной оценке нарушений систолической и диастолической функции сердца у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 2014).
9. Iskhakov ID. Radiation diagnostics and monitoring of mediastinal tumor and cytostatic cardiomyopathy at lymphogranulomatosis and lymphosarcoma. Abstract of dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Moscow. 2005. (Исхаков И.Д. Лучевая диагностика и мониторинг опухоли средостения и цитостатической кардиопатии при лимфогранулематозе и лимфосаркомах. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 2005).
10. Kalinkina NV. Interconnection of painless myocardial ischemia and heart rate variability in patients receiving cumulative doses of anthracyclines small. *Ukrainian therapeutic journal*. 2006; 4: 27-30. (Калинкина Н.В. Взаимосвязь безболевого ишемии миокарда и вариабельности сердечного ритма у пациентов, получивших малые кумулятивные дозы антрациклинов. *Украинский терапевтический журнал*. 2006; 4: 27-30).
11. Horacek JM, Jakl M, Horackova J, et al. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with electrocardiography. *Exp Oncol*. 2009. 31(2): 115-7.
12. Wasielewski M, van Spaendonck-Zwarts KY, Westerink ND, et al. Potential genetic predisposition for anthracycline-associated cardiomyopathy in families with dilated cardiomyopathy. *Open Heart*. 2014. 18; 1(1): e000116.