

Проспективная оценка профиля кардиотоксичности современных безантрациклиновых режимов терапии при HER2-положительном раке молочной железы

Хамзатханова А. Х.^{1,2}, Шаварова Е. К.^{1,2}, Юсупова А. М.^{1,2}, Лучко Е. А.¹, Новикова А. И.¹, Андреев Д. А.¹, Галкин В. Н.², Полтавская М. Г.¹

Цель. Оценить частоту, спектр и предикторы кардиотоксичности, ассоциированной с анти-HER2 терапией, у пациенток с впервые выявленным HER2-положительным раком молочной железы, получавших современные безантрациклиновые режимы.

Материал и методы. В проспективное исследование включено 133 пациентки, получавшие преимущественно режим ТЧНР (таксаны, карбоплатин, трастузумаб, пертузумаб). Протокол обследования до начала лечения и далее каждые 3 мес. во время проведения противоопухолевой терапии дополнялся эхокардиографией с оценкой глобальной продольной деформации левого желудочка, определением натрийуретического пептида и высокочувствительного тропонина I, стратификацией риска по шкале HFA-ICOS.

Результаты. Осложнения развились у 11 (8%) пациенток. В структуре осложнений преобладали неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), гидроперикард и субклиническое повреждение миокарда. Шкала HFA-ICOS продемонстрировала низкую чувствительность (27%). При многофакторном анализе индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) был единственным независимым предиктором кардиотоксичности (отношение шансов =1,037 на 1 г/м²; 95% доверительный интервал: 1,010-1,064; p=0,007). Пороговое значение ИММЛЖ $\geq 83,5$ г/м² имело чувствительность 64%, специфичность 74%. Ключевым модифицируемым фактором риска оказался контроль АГ: достижение целевого уровня артериального давления до лечения ассоциировалось с более чем пятикратным снижением риска осложнений (отношение шансов =0,20; 95% доверительный интервал: 0,03-1,15; p=0,087).

Заключение. В условиях безантрациклиновой терапии в спектре осложнений доминируют неконтролируемая АГ, гидроперикард и субклиническое повреждение миокарда. Шкала HFA-ICOS обладает ограниченной прогностической ценностью. Результаты позволяют рассматривать ИММЛЖ в качестве параметра первичного кардиологического обследования для улучшения стратификации риска.

Ключевые слова: HER2-положительный рак молочной железы, кардиотоксичность, трастузумаб, индекс массы миокарда левого желудочка, безантрациклиновые режимы, стратификация риска кардиотоксичности.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке Фонда поддержки промышленности, науки и образования. Источник финансирования не участвовал в дизайне исследования, сборе, анализе данных, интерпретации результатов и подготовке рукописи.

¹ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; ²Городской кардиологический центр ГКБ им. С. С. Юдина, Москвы, Россия.

Хамзатханова А. Х.* — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-3025-9692, Шаварова Е. К. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики; зав. кардиоонкологическим центром, ORCID: 0000-0002-9503-9236, Юсупова А. М. — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0009-0009-5097-1466, Лучко Е. А. — аспирант кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-4474-8219, Новикова А. И. — ассистент кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0003-2972-1795, Андреев Д. А. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-0276-7374, Галкин В. Н. — д.м.н., профессор, главный врач, ORCID: 0000-0002-6619-6179, Полтавская М. Г. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0003-4463-2897.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): jesuisamina@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГПД — глобальная продольная деформация, ДИ — доверительный интервал, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, РМЖ — рак молочной железы, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТЧНР — доцетаксел/паклитаксел + карбоплатин + трастузумаб + пертузумаб, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, ОР — отношение шансов, HFA-ICOS — шкала оценки риска кардиотоксичности Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов и Международного общества кардионкологов.

Рукопись получена 19.01.2026

Рецензия получена 19.02.2026

Принята к публикации 01.03.2026



Для цитирования: Хамзатханова А. Х., Шаварова Е. К., Юсупова А. М., Лучко Е. А., Новикова А. И., Андреев Д. А., Галкин В. Н., Полтавская М. Г. Проспективная оценка профиля кардиотоксичности современных безантрациклиновых режимов терапии при HER2-положительном раке молочной железы. *Российский кардиологический журнал*. 2026;31(3):6790. doi: 10.15829/1560-4071-2026-6790. EDN: WRZNIM

Prospective evaluation of the cardiotoxicity profile of modern anthracycline-free therapy regimens for HER2-positive breast cancer

Khamzatkhonova A. Kh.^{1,2}, Shavarova E. K.^{1,2}, Yusupova A. M.^{1,2}, Luchko E. A.¹, Novikova A. I.¹, Andreev D. A.¹, Galkin V. N.², Poltavskaya M. G.¹

Aim. To evaluate the incidence, profile, and predictors of cardiotoxicity associated with anti-HER2 therapy in patients with newly diagnosed HER2-positive breast cancer receiving modern anthracycline-free regimens.

Material and methods. The prospective study included 133 patients primarily receiving the TCHP regimen (taxanes, carboplatin, trastuzumab, pertuzumab). The pre-treatment examination protocol and then every 3 months during antitumor therapy included echocardiography with assessment of global left ventricular lon-

gitudinal strain, determination of natriuretic peptide and high-sensitivity troponin I, and risk stratification using the HFA-ICOS score.

Results. Complications developed in 11 patients (8%). The most common complications were hypertension (HTN) destabilization, hydropericardium, and subclinical myocardial injury. The HFA-ICOS score demonstrated low sensitivity (27%). In multivariate analysis, left ventricular mass index (LVMI) was the only independent predictor of cardiotoxicity (odds ratio=1,037 per 1 g/m²; 95% confidence interval:

1,010-1,064; $p=0,007$). A LVMI cutoff value of $\geq 83,5$ g/m² had a sensitivity of 64% and a specificity of 74%. HTN control was the key modifiable risk factor as follows: achieving target blood pressure before treatment was associated with a more than fivefold reduction in the risk of complications (odds ratio=0,20; 95% confidence interval: 0,03-1,15; $p=0,087$).

Conclusion. With anthracycline-free therapy, the profile of complications is dominated by HTN destabilization, hydropericardium, and subclinical myocardial injury. The HFA-ICOS score has limited prognostic value. These results suggest that LVMI should be considered as a parameter in the initial cardio-oncology evaluation to improve risk stratification.

Keywords: HER2-positive breast cancer, cardiotoxicity, trastuzumab, left ventricular mass index, anthracycline-free regimens, cardiotoxicity risk stratification.

Relationships and Activities. The study was supported by the Foundation for Support of Industry, Science, and Education. The funding source did not participate in the study design, data collection, data analysis, interpretation of results, or paper preparation.

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ²S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Khamzatkhanova A. Kh.* ORCID: 0000-0002-3025-9692, Shavarova E. K. ORCID: 0000-0002-9503-9236, Yusupova A. M. ORCID: 0009-0009-5097-1466, Luchko E. A. ORCID: 0000-0002-4474-8219, Novikova A. I. ORCID: 0000-0003-2972-1795, Andreev D. A. ORCID: 0000-0002-0276-7374, Galkin V. N. ORCID: 0000-0002-6619-6179, Poltavskaya M. G. ORCID: 0000-0003-4463-2897.

*Corresponding author: jesuisamina@mail.ru

Received: 19.01.2026 **Revision Received:** 19.02.2026 **Accepted:** 01.03.2026

For citation: Khamzatkhanova A. Kh., Shavarova E. K., Yusupova A. M., Luchko E. A., Novikova A. I., Andreev D. A., Galkin V. N., Poltavskaya M. G. Prospective evaluation of the cardiotoxicity profile of modern anthracycline-free therapy regimens for HER2-positive breast cancer. *Russian Journal of Cardiology*. 2026;31(3):6790. doi: 10.15829/1560-4071-2026-6790. EDN: WRZNM

Ключевые моменты

- Профиль кардиотоксичности меняется в эру безантрациклиновой терапии.
- Индекс массы миокарда левого желудочка — новый предиктор риска кардиотоксичности.
- Прогностическая ценность шкалы HFA-ICOS требует оценки в условиях современных безантрациклиновых анти-HER2 режимов.
- Строгий контроль артериального давления снижает риск осложнений.

Key messages

- The cardiotoxicity profile is changing in the era of anthracycline-free therapy.
- Left ventricular mass index is a novel predictor of cardiotoxicity risk.
- The prognostic value of the HFA-ICOS score requires evaluation in the context of modern anthracycline-free anti-HER2 regimens.
- Strict control of blood pressure reduces the risk of complications.

HER2-позитивный рак молочной железы (PMЖ), характеризующийся амплификацией гена *ERBB2/HER2* и гиперэкспрессией одноименного рецептора, исторически ассоциировался с агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом [1]. Значительный прогресс в лечении достигнут с внедрением в клиническую практику таргетной терапии, блокирующей HER2-рецепторы, основными представителями которой является трастузумаб и пертузумаб [2]. Тем не менее первоначальные режимы, особенно комбинации трастузумаба с антрациклинами, были сопряжены с высоким риском дисфункции левого желудочка (ЛЖ), что стало ключевым ограничением сохранения необходимой дозоинтенсивности и кратности введения анти-HER2 препаратов [3-5].

Минимизировать кумулятивное повреждение миокарда без ущерба противоопухолевой эффективности позволило внедрение в практику безантрациклиновых режимов [6]. На основании результатов крупных рандомизированных исследований для лечения HER2-позитивного PMЖ были одобрены схемы на основе таксанов, карбоплатина, трастузумаба и пертузумаба (ТСНП), как новый стандарт, демонстрирующий сопоставимую эффективность при меньшей частоте кардиотоксичности по сравнению с антрациклин-

содержащими протоколами [6]. Данные проспективного исследования АРТ и последующих работ подтвердили, что в условиях применения безантрациклиновой терапии частота симптомной сердечной недостаточности (СН) не превышает 0,5-1,0%, а бессимптомное снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ регистрируется лишь у 2-4% пациенток [7].

Несмотря на значительный прогресс в лечении HER2-позитивного PMЖ, внедрение безантрациклиновых режимов сопровождается необходимостью тщательной оценки их сердечно-сосудистой безопасности. Это особенно актуально в свете данных о том, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти среди выживших пациенток с PMЖ [8].

Если в период лечения HER-позитивного PMЖ с использованием антрациклинов кумулятивная доза препарата была доминирующим фактором риска [2-5], то в контексте безантрациклиновой терапии, несмотря на обнадеживающие данные по безопасности, поиск предикторов кардиотоксичности приобретает особую актуальность. Прогностическая ценность шкалы HFA-ICOS, валидированной в эру антрациклинов [9-14], при современных безантрациклиновых режимах остаётся неясной, что обуславливает необ-

ходимость её целенаправленной оценки и возможной адаптации для популяции пациентов, получающих безантрациклиновую анти-HER2 терапию и поиск новых предикторов кардиотоксичности. При этом особое внимание привлекает проблема коморбидности РМЖ и артериальной гипертензии (АГ), которая является одним из наиболее частых клинических вариантов сочетания ССЗ и онкологических заболеваний и рассматривается как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне противоопухолевой терапии [15].

Цель исследования — оценить частоту, спектр и предикторы кардиотоксичности, ассоциированной с анти-HER2 терапией, у пациенток с впервые выявленным HER2-позитивным РМЖ, получавших современные безантрациклиновые режимы.

Материал и методы

Дизайн исследования и популяция. В проспективное одноцентровое исследование были включены 133 пациентки с впервые выявленным гистологически подтвержденным первично-операбельным и местнораспространенным HER2-позитивным РМЖ I-III стадии.

Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено независимым локальным этическим комитетом Сеченовского университета (протокол 29-24 от 05.12.2024). На момент подготовки данной публикации набор пациентов в исследование продолжается в соответствии с протоколом.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, впервые выявленный гистологически верифицированный РМЖ I-III стадии, планирование начала неoadьювантной или адьювантной химиотерапии с включением анти-HER2 терапии в составе преимущественно безантрациклиновых режимов. Критерии невключения: плохая акустическая доступность по эхокардиографии (ЭхоКГ), отказ от участия в исследовании. Критерии исключения из исследования: установка импланта левой молочной железы, затрудняющего проведение ЭхоКГ; изменение схемы противоопухолевой терапии; отказ пациента от продолжения участия в исследовании.

Протокол кардиологического обследования и мониторинга. Для всех пациенток реализован стандартизированный протокол обследования, предполагающий оценку до начала (базовый визит), каждые 3 мес. в течение года на фоне проведения противоопухолевой терапии. Клинико-лабораторное обследование включало сбор анамнеза, физический осмотр, офисное измерение артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений, клинический анализ крови, биохимический анализ крови с оценкой липидного профиля, определение высокочувствительно тропонина I и N-концевого промозгового натрий-

уретического пептида. Инструментальная диагностика включала электрокардиографию в 12 стандартных отведениях и ЭхоКГ, выполненную на ультразвуковой системе EPIQ 7 (Philips Ultrasound, США). В ходе ЭхоКГ проводилась оценка систолической функции ЛЖ с расчётом ФВ по модифицированному методу Симпсона и определением глобальной продольной деформации миокарда (ГПД) ЛЖ методом двумерного спекл-трекинг анализа, оценка индексированного объема левого предсердия, индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), исследование размеров и функции правого желудочка, измерение систолического давления в лёгочной артерии, диастолической функции ЛЖ с использованием тканевой доплерографии. Классификация типов ремоделирования проводилась в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии на основе ИММЛЖ и относительной толщины стенки ЛЖ.

Стратификация сердечно-сосудистого риска (ССР). До начала противоопухолевой терапии всем пациентам выполняли стратификацию риска. Риск кардиотоксичности, ассоциированной с противоопухолевой терапией, оценивался по шкале оценки риска кардиотоксичности Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов и Международного общества кардионкологов (HFA-ICOS) (ESC, 2022) [11, 16]. Суммарный ССР определялся в соответствии с Национальными рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике (РКО, 2022). У пациентов с установленными ССЗ (ишемическая болезнь сердца, перенесённый инфаркт, инсульт и др.) или ассоциированными состояниями (сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек), суммарный риск автоматически относили к высокому или очень высокому. У пациентов без таких заболеваний риск рассчитывали по шкалам SCORE2 (для лиц моложе 70 лет) и SCORE2-OP (для лиц 70 лет и старше) с последующим отнесением к категории низкого, умеренного, высокого или очень высокого риска. При выявлении высокого или очень высокого суммарного ССР или диагностированными ССЗ до начала лечения проводилась коррекция терапии согласно действующим рекомендациям.

Критерии конечных точек

Первичная комбинированная конечная точка. Развитие любого сердечно-сосудистого нежелательного явления, ассоциированного с противоопухолевой терапией.

Вторичные конечные точки

1. **Дисфункция сердца, обусловленная противоопухолевой терапией** (англ. cancer therapy-related cardiovascular toxicity, CTRCD) — диагностировалась согласно консенсусным критериям ESC/ICOS с градацией на симптомную и бессимптомную формы [11].

2. **Иные клинически значимые сердечно-сосудистые события, ассоциированные с лечением:** индуцированная

Таблица 1

Режимы противоопухолевого лечения

Режим терапии	Компоненты режима	n (%)
ТСНР	Таксаны + Карбоплатин + Трастузумаб + Пертузумаб	98 (74)
P-H	Паклитаксел + Трастузумаб	15 (11)
TCH	Таксаны + Карбоплатин + Трастузумаб	8 (6)
АС-ТНР	Доксорубин + Циклофосфамид → Таксаны + Трастузумаб + Пертузумаб	7 (5)
ДС-Н	Доцетаксел + Циклофосфамид + Трастузумаб	5 (4)

Примечание: данные — абсолютное число и процент (n (%)).

Сокращения: АС — доксорубин + циклофосфамид, С — карбоплатин, ДС — доцетаксел + циклофосфамид, Н — трастузумаб, P — пертузумаб, Т — таксаны (доцетаксел/паклитаксел).

терапией АГ или дестабилизация ранее контролируемой АГ, ишемические цереброваскулярные события, венозные тромбоэмболические, впервые возникшие нарушения ритма и проводимости: фибрилляция предсердий, устойчивая желудочковая тахикардия, атрио-вентрикулярные блокады, синоатриальные блокады.

Режимы противоопухолевой терапии. Распределение пациенток по получаемым режимам терапии представлено в таблице 1. 95% пациенток получали безантрациклиновые режимы. Преобладающей схемой терапии являлся режим ТСНР (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб, пертузумаб), который применялся у 98 (74%) пациенток. Только 7 (5%) пациенток получали антрациклинсодержащую схему.

Статистический анализ. Категориальные переменные представлены как абсолютные частоты и доли (n, %), непрерывные — как среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) или медиана с межквартильным размахом ($Me [Q25; Q75]$). Для сравнения использовались критерии χ^2 , точный критерий Фишера, t-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни в зависимости от типа распределения. Для выявления независимых предикторов применялся пошаговый метод бинарной логистической регрессии; результаты представлены в виде отношений шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистическая значимость определялась при $p < 0,05$. Анализ выполнен в SPSS 26.0.

Результаты

Общая характеристика исследуемой когорты

Промежуточный анализ проспективного одноцентрового исследования включил 133 пациентки с впервые выявленным HER2-позитивным инвазивным РМЖ I-III стадии, соответствующих критериям включения и начавших лечение в период с декабря 2024г по июль 2025г в Городском кардиоонкологическом центре ГКБ им. С. С. Юдина. Медиана продолжительности наблюдения на момент анализа составила 5,5 мес. (IQR: 3,0-8,0).

Исходные характеристики пациенток представлены в таблице 2. Преобладали пациентки среднего возраста (57 ± 13 лет). Структура ССР характеризовалась высокой частотой модифицируемых факторов:

дислипидемия выявлена у 74%, АГ — у 41%, избыточная масса тела/ожирение — у 59% пациенток. Все пациентки с установленной АГ получали антигипертензивную терапию. Среди 55 пациенток с установленной АГ целевые значения АД ($< 130/80$ мм рт.ст.) достигнуты у 43 (78%). Исходная систолическая функция ЛЖ оставалась сохраненной у всех пациенток.

Частота и спектр кардиальных осложнений и субклинических изменений в процессе терапии

У 11 (8%) из 133 пациенток зарегистрированы сердечно-сосудистые нежелательные явления. Всего отмечено 20 событий, т.к. у части пациенток сочетались клинические осложнения и субклинические маркеры повреждения миокарда ЛЖ.

Среди клинически значимых событий наиболее часто встречались дестабилизация АГ и развитие гидроперикарда. Дестабилизация ранее контролируемой АГ наблюдалась у 4 (3%) пациенток. Во всех случаях отмечалась утрата контроля без гипертонических кризов. Развитие гидроперикарда зафиксировано у 3 (2%) пациенток. Во всех трёх случаях объём выпота, выявленного при плановой ЭхоКГ на 3-м месяце терапии, был значительным (500-600 мл). У всех пациенток отсутствовали перикардитическая боль, повышение уровня С-реактивного белка и другие клинико-инструментальные признаки перикардита. При компьютерной томографии органов грудной полости исключено метастатическое поражение перикарда; в анамнезе пациенток отсутствовала лучевая терапия на область средостения. При контрольной ЭхоКГ через 3 нед. после выявления выпот в полости перикарда не определялся, что указывает на вероятную связь с проводимой терапией.

Классическая бессимптомная систолическая дисфункция ЛЖ, определяемая как снижение ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ до уровня ниже 50%, верифицирована у 2 (1%) пациенток на 3-м месяце лечения при плановой ЭхоКГ.

Также зарегистрированы случаи ишемического инсульта и тромбоза глубоких вен нижних конечностей (по 1 случаю; 0,8%).

В рамках протокола кардиомониторинга, у 9 (7%) пациенток выявлено субклиническое повреждение

Исходные характеристики когорты

Характеристика	Значение
Демографические и клинические данные	
Возраст, лет	57±13
Стадия РМЖ, n (%): I/II/III	32 (24)/60 (45)/41 (31)
Лучевая терапия, n (%)	17 (23)
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)	
ХСН	5 (4)
Хроническая ИБС	5 (4)
В том числе ИМ в анамнезе	3 (2)
ФП	4 (3)
Ишемический инсульт в анамнезе	3 (2)
Факторы сердечно-сосудистого риска, n (%)	
АГ	55 (41)
Дислипидемия	99 (74)
СД	12 (9)
ХБП	20 (15)
ИМТ ≥30 кг/м ²	36 (27)
ИМТ 25-29,9 кг/м ²	42 (32)
Активное курение	25 (19)
Эхокардиографические параметры	
ФВ ЛЖ, %	61±4
ГПД ЛЖ, %	-17,5±-2,8
ИММЛЖ, г/м ²	74,6±21,6
КДО ЛЖ, мл	78,7±23,6
КСО ЛЖ, мл	30,4±11,5
ИОЛП, мл/м ²	26,7±11,4
TAPSE, см	2,4±0,4
СДЛА, мм рт.ст.	26,2±7,4
Биомаркеры	
Повышенный уровень NT-proBNP*, n (%)	9 (7)
NT-proBNP, пг/мл	71,8 [39,9; 138,2]
Повышенный уровень вч-ТнI*, n (%)	1 (0,8)
вч-ТнI, пг/мл	0,006 [0,004; 0,010]
Антигипертензивная терапия, n (%)	
Ингибиторы АПФ или БРА	55 (41)
Бета-адреноблокаторы	19 (14)
Блокаторы кальциевых каналов	18 (13)
Тиазидные/тиазидоподобные диуретики	15 (11)
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	2 (1)

Примечание: данные — M±SD, Me [Q25; Q75] или n (%); * — в соответствии с рекомендациями производителя тест-системы.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, вч-ТнI — высокочувствительный тропонин I, ГПД — глобальная продольная деформация, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, РМЖ — рак молочной железы, СД — сахарный диабет, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TAPSE — систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца.

миокарда ЛЖ: снижение ГПД ЛЖ на >15% от исходного значения — у 4 (3%), *de novo* повышение уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида — у 3 (2%) и *de novo* повышение уровня высокочувствительного тропонина I — у 2 (1%) пациенток.

Лишь в одном случае (ишемический инсульт) возникла необходимость во временном прерывании противоопухолевой терапии. Во всех остальных наблюдениях сердечно-сосудистые нежелательные явления

успешно купированы на фоне продолжающейся специфической терапии.

Сравнительный анализ исходных характеристик пациенток с развившейся кардиотоксичностью и без нее

Для идентификации предикторов развития выявленного спектра осложнений проведен сравнительный анализ исходных характеристик пациенток с кардиотоксичностью и без нее (табл. 3).

При оценке связи между параметрами шкалы HF-A-ICOS и развитием кардиотоксичности статистически

Таблица 3

**Сравнительный анализ исходных характеристик пациенток
в зависимости от развития кардиотоксичности**

Характеристика	Без кардиотоксичности (n=122)	С кардиотоксичностью (n=11)	p
Клинические характеристики, n (%)			
СД	9 (7)	3 (27)	0,027
АГ	49 (40)	6 (55)	0,354
ХБП	18 (15)	2 (18)	0,761
Дислипидемия	90 (74)	9 (82)	0,645
Избыточная масса тела/ожирение	70 (57)	8 (73)	0,322
Активное курение	23 (19)	1 (9)	0,410
Сердечно-сосудистые заболевания, n (%)			
ХСН	5 (4)	0 (0)	0,494
ФП	4 (3)	0 (0)	0,542
Хроническая ИБС	4 (3)	1 (9)	0,111
Инфаркт миокарда в анамнезе	2 (2)	1 (9)	0,111
Ишемический инсульт в анамнезе	3 (2)	0 (0)	0,599
Стратификация риска, n (%)			
Высокий/очень высокий риск по HFA-ICOS	14 (11)	3 (27)	0,133
Высокий/очень высокий суммарный ССР	86 (70)	9 (82)	0,428
Стадия РМЖ, n (%)			
Стадия I	31 (25)	1 (9)	0,377
Стадия II	55 (45)	5 (45)	
Стадия III	36 (29)	5 (45)	
Режим терапии, n (%)			
Антрациклины	6 (5)	1 (9)	0,087
Циклофосфамид	16 (13)	1 (9)	0,682
Трастузумаб	122 (100)	11 (100)	–
Пертузумаб	96 (79)	9 (82)	0,547
Карбоплатин	86 (70)	8 (73)	0,790
Таксаны	122 (100)	11 (100)	0,717
Лучевая терапия	15 (12)	2 (18)	0,652
Биомаркеры, n (%)			
Повышение NT-proBNP	8 (7)	1 (9)	0,545
Эхокардиографические параметры			
ИММЛЖ, г/м ²	73,0±20,2	91,2±28,9	0,007
КДО ЛЖ, мл	77,4±22,7	93,7±29,2	0,035
КСО ЛЖ, мл	29,7±10,7	38,9±17,0	0,014
КДР ЛЖ, см	4,4±0,5	4,7±0,6	0,088
ФВ ЛЖ, %	61,1±4,0	59,9±4,9	0,377
ГПД ЛЖ, %	-17,3±-2,7	-18,5±-3,5	0,192
ИОЛП, мл/м ²	26,8±11,6	25,5±9,2	0,734
TAPSE, см	2,4±0,4	2,4±0,4	0,549
СДЛА, мм рт.ст.	26,4±7,6	23,6±3,7	0,246
ОТС ЛЖ	0,41±0,09	0,37±0,10	0,123

Примечание: данные — M±SD, абсолютное число и доля (n (%)).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГПД — глобальная продольная деформация, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индексированный объем левого предсердия, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ОТС — относительная толщина стенок, РМЖ — рак молочной железы, СД — сахарный диабет, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, HFA-ICOS — шкала оценки риска кардиотоксичности Ассоциации сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов и Международного общества кардиоонкологов, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TAPSE — систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца.

значимой оказалась только ассоциация с СД: он достоверно чаще встречался в группе с осложнениями (27% vs 7%; p=0,027).

Анализ исходных эхокардиографических параметров выявил значимые различия в показателях, характеризующих объемные параметры и массу миокарда

ЛЖ при сопоставимой частоте ССЗ (табл. 3). Различий в исходных показателях систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ, ГПД ЛЖ) и функции правого желудочка (систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (TAPSE), систолическое давление в легочной артерии) не выявлено.

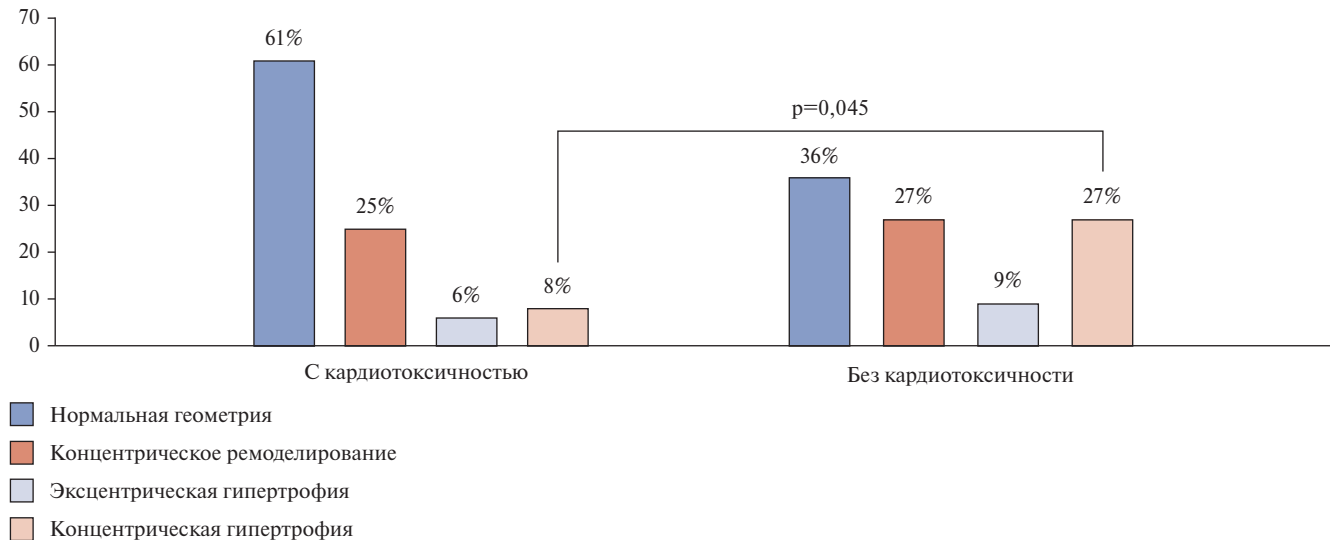


Рис. 1. Распределение типов ремоделирования ЛЖ в группах с кардиотоксичностью и без нее.

Среди 55 пациенток с установленной АГ осложнения развились у 3 (7%) из 43 пациенток достигших целевого АД (<130/80 мм рт.ст.) к моменту начала лечения, и у 8 (67%) из 12 пациенток у которых АД оставалось выше целевых значений. Достижение целевого АД ассоциировалось с меньшей частотой развития кардиотоксичности (OR =0,20; 95% ДИ: 0,03-1,15; p=0,087).

Исследуемые группы не отличались по частоте встречаемости АГ (табл. 3), при этом величина ИММЛЖ оказалась выше среди пациенток, у которых впоследствии развились сердечно-сосудистые нежелательные явления. При сопоставлении особенностей геометрии ЛЖ частота выявления ее нарушения в исследуемых группах не отличалась (39% в группе с кардиотоксичностью и 64% в группе без нее, p=0,112), при этом доля концентрической гипертрофии ЛЖ была выше в группе развития сердечно-сосудистых нежелательных явлений (рис. 1). Наличие концентрической гипертрофии ЛЖ ассоциировалось с более чем 4-кратным увеличением риска развития кардиотоксичности (OR =4,25; 95% ДИ: 1,01-17,91).

Прогностическая эффективность шкалы HFA-ICOS для оценки риска развития кардиотоксичности анти-HER2 терапии

До начала терапии проведена оценка суммарного ССР с учетом наличия установленных ССЗ, СД, хронической болезни почек, периферического атеросклероза, а также стратификация по шкалам SCORE2 и SCORE2-OP; при этом риск расценен как высокий/очень высокий у 95 (77%) пациенток. Оценка суммарного ССР не проводилась 10 пациенткам в возрасте до 40 лет, т.к. для данной возрастной группы она не предусмотрена.

С учетом особенностей противоопухолевой терапии рассчитывался риск кардиотоксичности по шка-

ле HFA-ICOS для анти-HER2 терапии, который у 116 (87%) пациенток оказался низким/умеренным.

Для оценки эффективности шкалы HFA-ICOS в условиях применения современных безантрациклиновых режимов проведен анализ ее прогностических характеристик в нашей когорте. Результаты представлены в таблице 3. Из 11 пациенток, у которых развилась кардиотоксичность, только 3 исходно имели высокий/очень высокий риск по данной шкале. Чувствительность шкалы HFA-ICOS для прогнозирования кардиотоксичности в нашем исследовании составила 27%. Отрицательная прогностическая ценность была высокой, что отражает общий низкий риск в когорте, однако положительная прогностическая ценность оказалась низкой.

Анализ предикторов развития кардиотоксичности анти-HER2 терапии

Для выявления предикторов развития кардиотоксичности проведен пошаговый многофакторный логистический регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной использовалось развитие любого сердечно-сосудистого нежелательного явления. По результатам однофакторного анализа в модель включены СД, ИММЛЖ, конечно-диастолический объем ЛЖ, конечно-систолический объем ЛЖ. Единственным независимым предиктором развития кардиотоксичности в многофакторной модели оказался ИММЛЖ. Каждое увеличение ИММЛЖ на 1 г/м² ассоциировалось с возрастанием риска кардиотоксичности на 3,7% (OR = 1,037; 95% ДИ: 1,010-1,064; p=0,007).

Для оценки дискриминационной способности исходного ИММЛЖ в отношении развития кардиотоксичности проведен ROC-анализ (рис. 2). Площадь под кривой для ИММЛЖ составила 0,696 (95% ДИ: 0,506-0,886; p=0,032), что свидетельствует об умеренной, но статистически значимой прогностической ценности данного параметра.

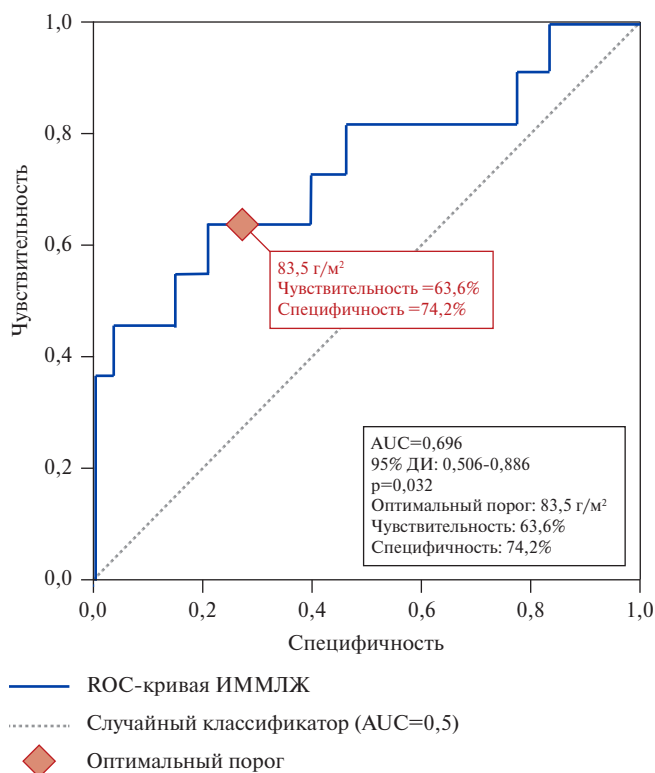


Рис. 2. ROC-анализ прогностической значимости ИММЛЖ для развития кардиотоксичности.

Примечание: площадь под кривой (AUC) =0,696 (95% ДИ: 0,506-0,886; p=0,032). Пунктирной линией обозначена случайная линия (AUC=0,5).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек.

Анализ координат ROC-кривой позволил определить оптимальный пороговый уровень ИММЛЖ для стратификации риска, обеспечивающий баланс между чувствительностью и специфичностью. Значение 83,5 г/м² характеризовалось чувствительностью 64% и специфичностью 74%.

Обсуждение

Проведённое нами проспективное исследование позволило охарактеризовать профиль ранней кардиотоксичности безантрациклиновых режимов (преимущественно ТСНР) при HER2-позитивном РМЖ в реальной клинической практике. Общая частота сердечно-сосудистых нежелательных явлений составила 8%, а классическая дисфункция ЛЖ с снижением ФВ <50% была зарегистрирована только у 1% пациенток. Эти показатели сопоставимы с результатами проспективного исследования АРТ, в котором при использовании режимов с трастузумабом и паклитакселом симптомная СН наблюдалась менее чем у 1% пациенток, а бессимптомное снижение ФВ ЛЖ — приблизительно у 3-4% [7]. В отличие от исторических антрациклинсодержащих схем, где частота дисфункции ЛЖ и СН достигала 7-20% в зависимости от ре-

жима и кумулятивной дозы антрациклинов [5], наши данные подтверждают более благоприятный сердечно-сосудистый профиль безопасности безантрациклиновых комбинаций.

В структуре зарегистрированных осложнений в нашем исследовании чаще встречались дестабилизация ранее контролируемой АГ, развитие гидроперикарда и субклиническое повреждение миокарда.

У пациенток с АГ недостижение целевых значений АД до начала лечения ассоциировалось с более чем пятикратным увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений. Это согласуется с кардионкологическими рекомендациями ESC/ICOS [11], в которых неконтролируемая АГ обозначена как один из ключевых модифицируемых факторов риска кардиотоксичности противоопухолевой терапии.

Во всех случаях гидроперикарда в нашем исследовании выпот появлялся на фоне активного введения таксанов при отсутствии клинико-лабораторных признаков перикардита, метастатического поражения перикарда и лучевой терапии области средостения. Для таксанов описан синдром задержки жидкости, который проявляется кумулятивным развитием генерализованных отёков, плеврального и/или перикардального выпота и асцита после нескольких курсов лечения [17]. Патофизиологической основой этого синдрома считается капиллярная утечка белка с выходом плазмы в интерстициальное пространство. Показано, что риск выраженной задержки жидкости возрастает по мере увеличения суммарной дозы таксанов, а профилактическое назначение глюкокортикоидов снижает частоту и выраженность данного осложнения [17]. Описанные клинические случаи таксан-индуцированного перикардального выпота и тампонады сердца у онкологических пациентов рассматриваются как одно из проявлений синдрома задержки жидкости [18, 19]. В кардионкологических рекомендациях перикардальный выпот у больных раком преимущественно связывается с инфекционными осложнениями, метастатическим поражением перикарда и поздними эффектами лучевой терапии [11]. В нашей когорте эти причины были исключены по клинико-лабораторным и визуализирующим данным, что в сочетании с временной связью с введением таксанов делает лекарственно обусловленную капиллярную утечку наиболее вероятным механизмом формирования гидроперикарда. При этом число описанных в литературе наблюдений перикардального выпота, ассоциированного с таксанами, остаётся небольшим и ограничивается отдельными клиническими случаями или небольшими сериями. Поскольку для таксанов не предусмотрен рутинный ЭхоКГ мониторинг в стандартных схемах наблюдения, частота гидроперикарда в реальной клинической практике, вероятно, недооценена по сравнению с опубликованными данными.

В нашем исследовании шкала HFA-ICOS, рекомендованная в руководстве ESC по кардиоонкологии для базовой стратификации риска у пациентов, получающих потенциально кардиотоксичную терапию [11], продемонстрировала ограниченную чувствительность: лишь 3 из 11 пациенток с развившейся кардиотоксичностью исходно относились к группе высокого/очень высокого риска, что соответствует чувствительности ~27% при высокой отрицательной прогностической ценности. В ряде опубликованных работ по РМЖ, преимущественно с использованием антрациклинсодержащих схем и последующим назначением трастузумаба, шкала HFA-ICOS показывала более убедительные результаты: в многоцентровом исследовании Di Lisi D, et al. [12] высокий/очень высокий риск по шкале ассоциировался с достоверным увеличением частоты дисфункции ЛЖ и других сердечно-сосудистых событий, а в работе Cronin M, et al. [13] у пациенток с HER2-позитивным РМЖ была показана умеренная дискриминационная способность шкалы HFA-ICOS для общей кардиотоксичности (площадь под ROC-кривой около 0,64 при чувствительности порядка 26% и специфичности около 98%). В ещё одной крупной когорте больных, получавших антрациклины и/или трастузумаб [14], ретроспективная валидация продемонстрировала AUC порядка 0,78 и более чем трёхкратное увеличение риска дисфункции ЛЖ у пациенток с более умеренным риском по шкале HFA-ICOS по сравнению с низким. В популяционном исследовании Gynnild MN, et al. [16] оценили модифицированный вариант шкалы HFA-ICOS у 2290 онкологических пациентов из когорты HUNT3, ~12% из которых были РМЖ. Инструмент включал только клинические факторы (без кардио-маркеров и данных ЭхоКГ) и стратифицировал пациентов на низкий, умеренный, высокий и очень высокий риск: частота комбинированного сердечно-сосудистого исхода (СН, инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смерть) возрастала от 7% в группе низкого риска до 21-29% в умеренной/высокой и 37% в категории очень высокого риска, при общем C-statistic 0,696 (95% ДИ: 0,674-0,718), что соответствует умеренной дискриминации. В наиболее многочисленной объединённой категории низкого-умеренного риска (~60% когорты) дискриминационная способность была ещё ниже (C-statistic 0,645). Авторы заключили, что, несмотря на приемлемую отрицательную прогностическую ценность и способность выделять явно высокорисковые группы, шкала HFA-ICOS остаётся консенсусным, а не статистически оптимизированным инструментом и нуждается в дальнейшей калибровке и валидации в разных онкологических популяциях. В нашей когорте пациенток с HER2-позитивным РМЖ большинство сердечно-сосудистых событий также приходилось на женщин с формально низким/умеренным риском по шкале

HFA-ICOS, тогда как только 3 из 11 пациенток с развившейся кардиотоксичностью исходно относились к группе высокого/очень высокого риска. И в нашей когорте, и в работе Gynnild MN, et al. шкала HFA-ICOS демонстрирует высокую отрицательную прогностическую ценность: у большинства пациенток, отнесённых к низкому/умеренному риску, сердечно-сосудистые осложнения действительно не развиваются. При этом часть событий всё же приходится на низко- и умеренно-рисковые группы, а чувствительность и общая дискриминация остаются умеренными, что ограничивает способность шкалы надёжно выделять всех пациенток с повышенным риском развития кардиотоксичности. Большинство этих исследований включало преимущественно антрациклинсодержащие режимы, тогда как доля "чистых" безантрациклиновых анти-HER2 схем была минимальной. В отличие от них, в нашей когорте преобладали современные безантрациклиновые комбинации (прежде всего ТСНП) с низкой частотой систолической дисфункции ЛЖ, что может частично объяснять более ограниченную чувствительность шкалы HFA-ICOS в данной популяции и подчёркивает необходимость её дополнительной валидации и, возможно, адаптации именно в контексте безантрациклиновой анти-HER2 терапии.

Единственным независимым предиктором развития кардиотоксичности в нашем исследовании выступил ИММЛЖ. Каждое увеличение ИММЛЖ на 1 г/м² ассоциировалось с возрастанием риска кардиотоксичности на 3,7%. Повышенный ИММЛЖ является маркером структурного ремоделирования миокарда, чаще всего вследствие длительной гемодинамической нагрузки. Такой "преднагруженный" миокард обладает сниженным адаптационным резервом и, вероятно, большей уязвимостью к дополнительному стрессу, каким является анти-HER2 терапия. Роль структурного ремоделирования миокарда как маркера повышенного риска кардиотоксичности подтверждается и данными Н.А. Потемкиной¹. В её исследовании у пациентов после высокодозной химиотерапии с аутотрансплантацией стволовых клеток исходно увеличенный ИММЛЖ ассоциировался с более высоким риском развития кардиотоксичности в последующем, причём для ИММЛЖ было получено пороговое значение (91,6 г/м²) с удовлетворительной чувствительностью и специфичностью по результатам ROC-анализа. Рассчитанное нами пороговое значение ИММЛЖ ≥83,5 г/м² служит предварительной гипотезой и требует валидации на когортах большего размера.

В нашем исследовании среди пациенток с АГ недостижение целевого уровня АД (<130/80 мм рт.ст.)

¹ Потемкина Н.А. Кардиоваскулярные методы исследования... автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2024.

до начала специфического лечения ассоциировалось с более чем пятикратным увеличением риска осложнений. Полученные данные согласуются с концепцией, согласно которой АГ не только является частым коморбидным состоянием при РМЖ, но и выступает независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии [11, 15].

Ограничениями исследования являются его промежуточный характер и относительно небольшое абсолютное число событий, что диктует осторожность в интерпретации отдельных показателей и необходимость подтверждения выводов на завершённой когорте. Оценка суммарного ССР не проводилась у 10 пациенток без ССЗ в возрасте до 40 лет, поскольку для данной возрастной группы действующие шкалы расчёта ССР (SCORE2/SCORE2-OP) не предусматривают оценку риска, что могло привести к недооценке исходного ССР у части молодых пациенток.

Заключение

Проведённый промежуточный анализ показал, что в реальной клинической практике при современных преимущественно безантрациклиновых анти-HER2

режимах частота сердечно-сосудистой токсичности невелика, а её наиболее частыми проявлениями являются дестабилизация ранее контролируемой АГ, развитие гидроперикарда и субклиническое повреждение миокарда ЛЖ. Структурное ремоделирование миокарда, оцениваемое по ИММЛЖ, выступило ключевым предиктором кардиотоксичности в нашей когорте пациентов. В условиях безантрациклиновой терапии шкала HFA-ICOS демонстрирует ограниченную прогностическую эффективность, что подчёркивает необходимость её дальнейшей валидации и уточнения порогов риска именно у пациенток, получающих современные безантрациклиновые анти-HER2 режимы терапии. Недостижение целевого уровня АД до начала лечения остаётся потенциально модифицируемым фактором риска и требует дополнительного изучения в расширенной когорте.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке Фонда поддержки промышленности, науки и образования. Источник финансирования не участвовал в дизайне исследования, сборе, анализе данных, интерпретации результатов и подготовке рукописи.

Литература/References

- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-82. doi:10.1126/science.3798106.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92. doi:10.1056/NEJM200103153441101.
- Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1215-21. doi:10.1200/JCO.2002.20.5.1215.
- Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017;389(10075):1195-205. doi:10.1016/S0140-6736(16)32616-2.
- Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:26. doi:10.3389/fcvm.2020.00026.
- Yu AF, Mukku RB, Verma S, et al. Cardiac safety of non-anthracycline trastuzumab-based therapy for HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;166(1):241-7. doi:10.1007/s10549-017-4362-x.
- von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(2):122-31. doi:10.1056/NEJMoa1703643.
- Mamedov MN, Karimov AK, Saribekyan EK, et al. Risk factors and prevention of cardiovascular complications in breast cancer. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(12):4194. (In Russ.) Мамедов М.Н., Каримов А.К., Сарибекян Э.К. и др. Факторы риска и профилактика сердечно-сосудистых осложнений при раке молочной железы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(12):4194. doi:10.15829/1728-8800-2024-4194.
- Herrmann J, Lenihan D, Armenian S, et al. Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *Eur Heart J*. 2022;43(4):280-99. doi:10.1093/eurheartj/ehab674.
- Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1945-60. doi:10.1002/ehfj.1920.
- Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-361. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
- Di Lisi D, Madaudo C, Faro DC, et al. The added value of the HFA/ICOS score in the prediction of chemotherapy-related cardiac dysfunction in breast cancer. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2024;25(3):218-24. doi:10.2459/JCM.0000000000001589.
- Cronin M, Crowley A, Davey MG, et al. Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society Risk Score Validation in HER2-Positive Breast Cancer. *J Clin Med*. 2023;12(4):1278. doi:10.3390/jcm12041278.
- Nguyen HH, Giang NM, Vo DT, et al. Decoding anthracycline- and trastuzumab-related cardiac dysfunction prediction: HFA-ICOS scores versus strain imaging. *ESC Heart Fail*. 2025;12(5):3667-77. doi:10.1002/ehf2.15399.
- Brodskaya TA, Geltser BI, Satalkina TS, et al. Hypertension and breast cancer in women: mechanisms of comorbidity and drug iatrogenism. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2022;28(2):147-56. (In Russ.) Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Саталкина Т.С. и др. Артериальная гипертензия и рак молочной железы у женщин: механизмы коморбидности и лекарственной ятрогении. Артериальная Гипертензия. 2022;28(2):147-56. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-2-147-156.
- Gynnilid MN, Vinje-Jakobsen V, Holtrop J, et al. Prognostic Performance of a Modified HFA-ICOS Tool for Prediction of Cardiovascular Complications in Cancer Patients. *JACC Adv*. 2025;4(12 Pt 2):102344. doi:10.1016/j.jaccadv.2025.102344.
- Semb KA, Aamdal S, Oian P. Capillary protein leak syndrome appears to explain fluid retention in cancer patients who receive docetaxel treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(10):3426-32. doi:10.1200/jco.1998.16.10.3426.
- Dogan SE, Mizrak D, Alkan A, Demirkazik A. Docetaxel-induced pericardial effusion. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23(5):389-91. doi:10.1177/1078155216643859.
- Vincenzi B, Santini D, Frezza AM, et al. Docetaxel induced pericardial effusion. *J Exp Clin Cancer Res*. 2007;26(3):417-20.

Адреса организаций авторов: ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И. М. Сеченова" Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия; ГКБ им. С. С. Юдина, Коломенский проезд, д. 4, Москва, Россия.

Addresses of the authors' institutions: I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya str., 8, bld. 2, Moscow, 119048, Russia; S. S. Yudin City Clinical Hospital, Kolomenskiy proezd, 4, Moscow, Russia.