



И. А. КАРПУТЬ

## ПРЕДИКТОРЫ РАННЕЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ НА ФОНЕ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДОКСОРУБИЦИНОМ У ПАЦИЕНТОВ ИЗ ГРУППЫ СРЕДНЕГО И НИЗКОГО РИСКА СОГЛАСНО ОЦЕНКЕ HFA-ICOS

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

**Цель исследования.** Изучить связь артериальной гипертензии (АГ), индекса массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup>, курения, возраста старше 65 лет, уровней сердечных тропонинов (cTnI и cTnT) и уровня NT-proBNP с риском развития ранней кардиотоксичности (КТ) у пациентов с установленным раком молочной железы (РМЖ), получающих терапию доксорубицином.

**Материал и методы.** В исследование включены 100 пациентов с РМЖ из групп среднего и низкого риска согласно HFA-ICOS. Критерий КТ — относительное снижение глобальной продольной деформации миокарда более 12 %, метод эхокардиографии.

**Результаты.** Выявлено, что частота встречаемости фактора курения статистически значимо выше в подгруппе КТ+ и его наличие связано с риском развития КТ после окончания химиотерапии (ХТ), ОШ — 4,14 (95 % ДИ (1,3—12,9)). Связь между КТ и АГ, ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>, возрастом старше 65 лет, уровнями cTnI, cTnT и NT-proBNP после окончания ХТ не выявлена. Статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ) АГ встречалась среди пациентов с сохранившимися признаками ранней КТ через 12 мес. (ОШ — 6,8; 95 % ДИ (0,6—71,2)). Статистически значимые отличия между процентным отношением пациентов с фактором риска и без него для показателя «курение» ( $p < 0,05$ ) (ОШ — 3,3; 95 % ДИ (0,9—11,6)) наблюдали через 12 мес. после ХТ.

**Заключение.** Установлено, что курение связано с развитием ранней КТ на фоне ХТ доксорубицином у пациентов из групп низкого и среднего риска (HFA-ICOS). Данный фактор может быть использован для предсказания риска развития КТ непосредственно после и через 12 мес. с момента окончания ХТ. В то же время АГ не связана с развитием ранней КТ на этапе после и через 12 мес. с момента окончания ХТ, но может быть применена в качестве предиктора пролонгации КТ через 12 мес., когда первично КТ была диагностирована непосредственно после окончания ХТ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, химиотерапия, доксорубицин, кардиотоксичность, факторы риска.

**Objective.** To study the association of arterial hypertension (AH), body mass index (BMI) >30 kg/m<sup>2</sup>, smoking, age over 65 years, cardiac troponin levels (cTnI and cTnT) and NT-proBNP levels with the risk of early cardiotoxicity (CT) in patients with established breast cancer receiving doxorubicin therapy.

**Materials and methods.** The study included 100 patients (breast cancer) from the medium and low risk group according to HFA-ICOS. CT criterion is a relative reduction in global longitudinal myocardial strain of more than 12 %, echocardiography method.

**Results.** It was revealed that the frequency of occurrence of the factor smoking is statistically significantly higher in the CT+ subgroup and its presence is associated with the risk of developing CT after the end of chemotherapy, OR 4,14 (95 % CI (1,3—12,9)). No relationship was found between CT and hypertension, BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, age over 65 years, cTnI, cTnT and NT-proBNP levels after the end of chemotherapy. Hypertension was statistically significantly more common ( $p < 0,05$ ) among patients with preserved early CT signs after 12 months OR 6,8 (95 % CI (0,6—71,2)). Statistically significant differences between the percentage of patients with and without a risk factor for smoking ( $p < 0,05$ ) OR 3,3 (95 % CI (0,9—11,6)) were observed 12 months after chemotherapy.

**Conclusion.** It has been established that smoking is associated with the development of early CT during chemotherapy with doxorubicin in patients from low and intermediate risk groups (HFA-ICOS). This factor can be used to predict the risk of developing CT after and 12 months after the end of chemotherapy. At the same time, hypertension is not associated with the development of early CT at the stage after and 12 months after the end of chemotherapy, however, it can be used as a predictor of prolongation of CT after 12 months, when the primary CT was diagnosed immediately after the end of chemotherapy.

**Key words:** breast cancer, chemotherapy, doxorubicin, cardiotoxicity, risk factors.

HEALTHCARE. 2024; 7: 44—50

PREDICTORS OF EARLY CARDIOTOXICITY DURING BREAST CANCER CHEMOTHERAPY WITH DOXORUBICIN IN PATIENTS AT AVERAGE AND LOW RISK ACCORDING TO THE HFA-ICOS ASSESSMENT

I. A. Karputs

Кардиотоксичность (КТ), вызванная химиотерапией (ХТ) рака молочной железы (РМЖ) препаратами антрациклинового ряда, является клинической проблемой здравоохранения.

Дисфункция миокарда и развитие сердечной недостаточности представляют собой исход кардиотоксического эффекта данной группы препаратов [1]. Выявление пациентов, у которых есть риск развития ранней КТ с целью проведения первичной профилактики, представляет собой одну из важнейших задач лечащего врача. Эти действия направлены на предупреждение или снижение вероятности развития тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в отдаленный период [2]. Ориентировочную стратификацию риска развития КТ предстоящей терапии антрациклинами проводят на основании базовой оценки сердечно-сосудистого риска — HFA-ICOS (Ассоциация сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов в сотрудничестве с Международным кардиоонкологическим обществом) [3]. Однако необходимо принимать во внимание как индивидуальный характер влияния факторов, так и динамичность самой КТ, поскольку абсолютный риск зависит от исходного риска и изменяется с течением времени [4].

Существующая система оценки риска направлена на прогнозирование развития поздней КТ — снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) более 10 % в относительном значении и менее 50 % в абсолютном значении. В то же время ранней КТ (относительное снижение глобальной продольной деформации миокарда, global longitudinal strain — GLS)

уделяется недостаточное внимание ввиду отсутствия специфических клинических проявлений и проработанной системы ее выявления [5].

Предположительно в рамках настоящего проспективного исследования факторы риска согласно HFA-ICOS могут быть использованы в качестве предикторов ранней КТ у пациентов из групп среднего и низкого риска.

Цель исследования — изучить связь артериальной гипертензии (АГ), индекса массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup>, курения, возраста старше 65 лет, уровней сердечных тропонинов (cTnI и cTnT) и уровня NT-proBNP с риском развития ранней КТ (GLS > 12 %) у пациентов с РМЖ, получающих терапию доксорубицином.

### Материал и методы

В исследовании участвовали 100 женщин, средний возраст которых составил 52,5 ± 9,4 года, проходивших обследование и лечение на базе Гродненской университетской клиники (табл. 1). Исследование одобрено комитетом по этике данного учреждения здравоохранения (протокол от 09.10.2020 № 26).

В исследование включены пациенты с впервые установленным диагнозом РМЖ старше 18 лет, которые получали ХТ антрациклинами и дали информированное согласие; пациенты из групп среднего и низкого риска развития КТ согласно HFA-ICOS.

Таблица 1

#### Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Кол-во	%
Лица старше 65 лет (фактор риска)	11	11
Курение	15	15
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup> )	35	35
АГ (1—2-я степень):		
— диагностировано наличие	33	33
— диагностировано отсутствие	67	67
Пациенты из группы среднего риска развития КТ	35	35
Пациенты из группы низкого риска развития КТ	65	65
Пограничный уровень ФВЛЖ = 50—54 %	1	1
Суммарная доза доксорубицина (количество курсов ХТ):		
— 240 мг/м <sup>2</sup> (4 курса)	82	82
— 360 мг/м <sup>2</sup> (6 курсов)	18	18

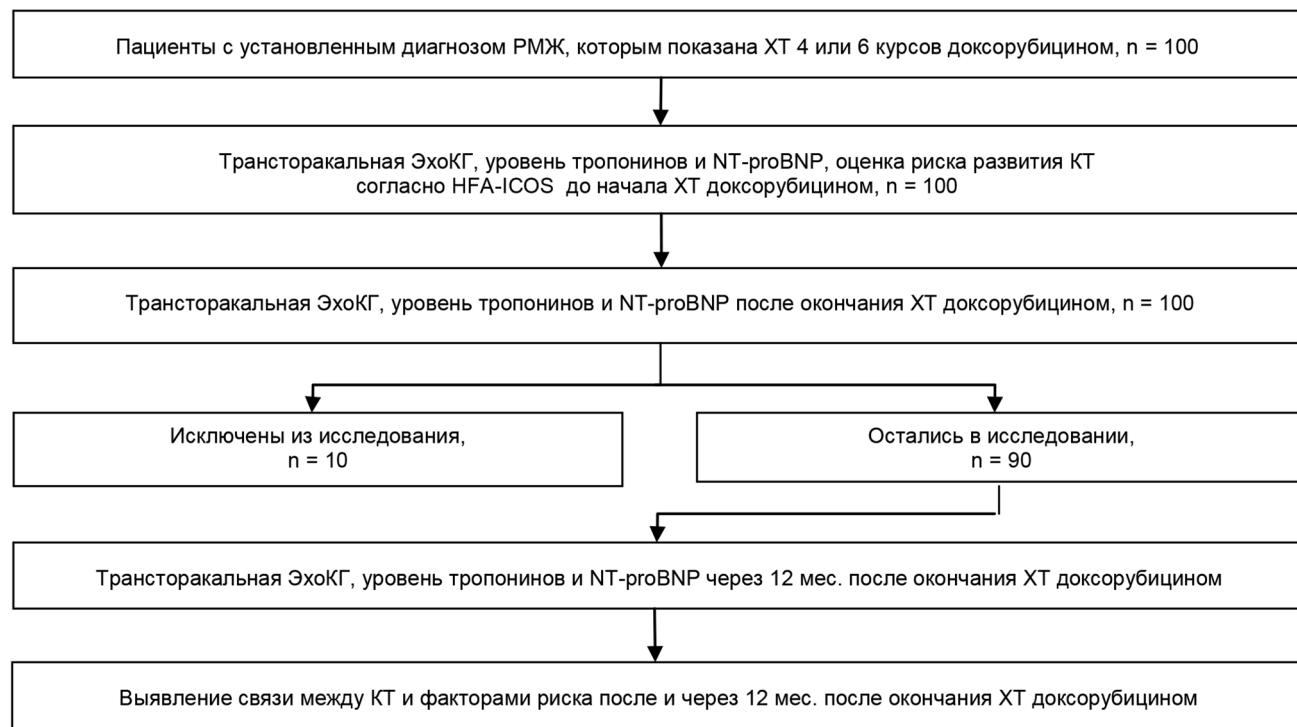
Критерии для включения пациентов в исследование в зависимости от характеристики злокачественного новообразования молочной железы: первичный верифицированный резектабельный РМЖ I—III стадии; молекулярно-биологические подтипы опухоли (люминальный А, люминальный В, HER2-отрицательный, тройной негативный рак). В соответствии со стандартами лечения пациентов с РМЖ антрациклины назначали в виде комбинированной терапии. Комбинация с циклофосфомидом (схема АС) была выбрана для ограничения действия других кардиотоксических химиотерапевтических агентов.

Критерии невключения применяли на этапе набора пациентов в исследование: структурные заболевания сердца (сердечная недостаточность или кардиомиопатия; тяжелая болезнь клапанов сердца; инфаркт миокарда или предшествующая коронарная реваскуляризация — чрескожные коронарные вмешательства, аортокоронарное шунтирование; стабильная стенокардия), АГ 3-й степени, инфаркт головного мозга в анамнезе, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, отказ пациента дать информированное согласие, распространенная форма РМЖ, HER2-позитивный подтип опухоли, предыдущее лечение

злокачественных новообразований с применением кардиотоксичных препаратов, неoadьювантная ХТ, лучевая терапия опухолей левой молочной железы, средостения в анамнезе, ХТ, не принадлежащая к семейству антрациклинов. В течение периода исследования 10 пациентов исключены (7 отказались от исследования, у 3 не удалось измерить GLS из-за плохого акустического окна).

Общеклинические исследования, электрокардиография (ЭКГ), ЭхоКГ, 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ, лабораторные исследования выполняли до начала, после окончания и через 12 мес. после окончания ХТ доксорубицином. Наличие кардиотоксического эффекта оценивали на основании рекомендаций европейского общества онкологов 2020 г. [6] В соответствии с этим пациенты разделены на 1-ю подгруппу (с наличием КТ) и на 2-ю подгруппу (без КТ). Дизайн исследования представлен на рисунке.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы IBM SPSS STATISTICS 27.0.1 IF026 (IBM, США). Различия между показателями считали значимыми при величине безошибочного прогноза  $\geq 95\%$  ( $p < 0,05$ ) [7]. Для выявления статистически значимых различий использовали коэффициент углового преобразования Фишера.



Дизайн исследования

## Результаты и обсуждение

На основании данных относительного снижения GLS после окончания ХТ доксорубицином пациенты ( $n = 100$ ) были разделены на две подгруппы: 1-ю ( $n = 19$ ) и 2-ю ( $n = 81$ ). Критерий КТ — относительное снижение GLS > 12 % [6]. Распределение включенных в исследование факторов риска внутри подгрупп отражено в табл. 2.

Статистически значимые отличия между процентным отношением пациентов с фактором риска и без него зафиксированы только для показателя курения (ОШ — 4,14; 95 % ДИ (1,3—12,9)). Также наблюдали тенденции более высокого процентного отношения cTnI и NT-proBNP в 1-й подгруппе. Важно отметить, что все пациенты 1-й подгруппы после окончания ХТ получали кардиотропную терапию.

Таблица 2

### Распределение факторов риска внутри 1-й и 2-й подгрупп пациентов после окончания ХТ доксорубицином

Фактор риска	1-я подгруппа ( $n = 19$ )	2-я подгруппа ( $n = 81$ )	$p$
Возраст старше 65 лет	1 (5,3 %)	10 (12,3 %)	> 0,05
Курение	7 (36,8 %)	10 (12,3 %)	< 0,05
ИМТ $\geq 30$ кг/м $^2$	6 (31,6 %)	27 (33,3 %)	> 0,05
АГ	5 (26,3 %)	30 (37,0 %)	> 0,05
Уровень cTnT, пг/мл*	1 (5,3 %)	10 (12,3 %)	> 0,05
Уровень cTnI, пг/мл**	3 (15,8 %)	6 (7,4 %)	> 0,05
Уровень NT-proBNP, пг/мл***	2 (10,5 %)	7 (8,6 %)	> 0,05

Причина. \*Количество пациентов, у которых уровень cTnT равен 100 пг/мл и выше.

\*\*Количество пациентов, у которых уровень cTnT равен 14 пг/мл и выше.

\*\*\*Количество пациентов, у которых уровень NT-proBNP равен 125 пг/мл и выше.

Через 12 мес. после окончания ХТ выборка претерпела изменения. 14 (73,7 %) пациентов 1-й подгруппы (этап после ХТ), которые в течение года получали кардиотропную терапию, были переведены во 2-ю подгруппу, поскольку показатель GLS вернулся к первоначальным значениям (этап до начала ХТ). У 5 (26,3 %) пациентов признаки ранней КТ сохранились. Из исследования исключили 10 женщин: 7 отказались от исследования, у 3 не удалось измерить GLS из-за плохого акустического окна. В связи с этим объем выборки уменьшился ( $n = 90$ ). Изменилось число пациентов в 1-й ( $n = 24$ ) и во 2-й ( $n = 66$ ) подгруппах. Результаты анализа связи факторов риска с развитием КТ представлены в табл. 3.

Аналогично состоянию после окончания ХТ через 12 мес. наблюдали статистически значимые отличия между процентным отношением пациентов с фактором риска и без него для показателя «курение» (ОШ — 3,3; 95 % ДИ (0,9—11,6)). Однако в целом через 12 мес. после окончания ХТ отмечали вы-

раженные тенденции в отношении более частого наличия факторов риска: возраст старше 65 лет (ОШ — 1,4; 95 % ДИ (0,3—6,2)), ИМТ  $\geq 30$  кг/м $^2$  (ОШ — 1,6; 95 % ДИ (0,6—4,3)) и АГ в 1-й подгруппе (ОШ — 1,9; 95 % ДИ (0,7—5,0)). Касательно показателей cTnI, cTnT и NT-proBNP наблюдали тенденции более высокого процентного отношения во 2-й подгруппе.

В настоящее время выживаемость пациентов с РМЖ растет. В удаленном периоде развивается КТ, и это становится важной проблемой из-за числа случаев сердечно-сосудистых событий [8; 9]. Благодаря достижениям современной биомедицинской отрасли разработаны и успешно используются клинические рекомендации, позволяющие выявлять КТ на различных этапах, проводить ее лечение, что особенно важно, оценивать вероятность развития КТ. Существуют доступные калькуляторы ориентировочной стратификации сердечно-сосудистого риска предстоящей терапии антрациклинами [4].

Таблица 3

**Распределение факторов риска внутри 1-й и 2-й подгрупп через 12 мес.  
после окончания ХТ доксорубицином**

Фактор риска	1-я подгруппа (n = 24)	2-я подгруппа (n = 66)	p
Возраст старше 65 лет	3 (12,5 %)	6 (9,1 %)	> 0,05
Курение	6 (25,0 %)	6 (9,1 %)	< 0,05
ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup>	10 (41,7 %)	20 (30,3 %)	> 0,05
АГ	10 (41,7 %)	18 (27,3 %)	> 0,05
Уровень сTnT, пг/мл*	0 (0,0 %)	3 (4,5 %)	> 0,05
Уровень сTnI, пг/мл**	1 (4,2 %)	7 (10,6)	> 0,05
Уровень NT-proBNP, пг/мл***	1 (4,2 %)	7 (10,6)	> 0,05

Причина. \*Количество пациентов, у которых уровень сTnT равен 100 пг/мл и выше.

\*\*Количество пациентов, у которых уровень сTnT равен 14 пг/мл и выше.

\*\*\*Количество пациентов, у которых уровень NT-proBNP равен 125 пг/мл и выше.

Клинические рекомендации затрагивают все когорты пациентов (низкий, средний и высокий риск развития КТ). План профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развития КТ в группе высокого риска, включает обязательное наблюдение кардиологом (до, во время, после ХТ) и широкий спектр современных методов диагностики сердечно-сосудистой патологии, что не показано пациентам в группах среднего и низкого риска.

Наиболее часто в источниках литературы и клинических рекомендациях выделяют такие факторы, как АГ, ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>, возраст старше 65 лет, уровни сердечных тропонинов (сTnI и сTnT) и уровень NT-proBNP, на основании которых пациентов распределяют в группы риска развития КТ до начала проведения ХТ. Согласно системе оценки базового риска (HFA-ICOS) в клинических рекомендациях пациентам с низким и средним риском КТ показано до начала и перед каждым последующим курсом ХТ выполнение ЭКГ. Однако у пациентов со средним риском применение дополнительных методов инструментальной диагностики сердечно-сосудистой патологии и наблюдение кардиологом осуществляются только по показаниям, в остальных случаях лечит врач-онколог. Непосредственно после окончания ХТ пациентам с низким и средним риском КТ обследование на предмет развития КТ не проводят. Через 12 мес. после окончания лечения в группе низкого риска комплексное обследование для выявления КТ (ЭхоКГ сердца, ЭКГ, тропонины и NT-proBNP) проводят при наличии жалоб со стороны сердечно-со-

судистой системы или изменений показателей ЭКГ. Напротив, в группе среднего риска такое обследование рекомендуется, но не является обязательным.

По данным H. J. Bews и соавт., о начале развития нарушений систолической функции миокарда свидетельствует относительное снижение GLS (%) на этапе через 3 мес. после окончания ХТ доксорубицином [10]. Это является предиктором более серьезных последствий через 12 мес. после ХТ. В то же время M. S. Alpman и соавт. подчеркивают, что снижение GLS стоит рассматривать как маркер ухудшения функции миокарда на любом временном отрезке с момента начала ХТ с использованием антрациклинов [11]. Оценка этого показателя не входит в перечень обязательных обследований для пациентов из групп низкого и среднего риска развития КТ и выполняется только при наличии признаков кардиотоксического эффекта [4; 6].

В рамках настоящего проспективного исследования ранняя КТ на основании данных ЭхоКГ (относительное снижение GLS (> 12 %)) диагностирована у 19 (19 %) пациентов из 100 включенных в исследование после окончания ХТ доксорубицином. Полученные результаты показали, что частота встречаемости фактора курения статистически значимо выше в 1-й подгруппе и его наличие связано с риском развития КТ после окончания ХТ доксорубицином. В то же время связь между КТ и АГ, ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>, возрастом старше 65 лет, уровнями сердечных тропонинов (сTnI и сTnI) и NT-proBNP непосредственно после

окончания ХТ не выявлена. Не у всех пациентов, входящих в 1-ю подгруппу, выявлен хотя бы один фактор риска; также 68,7 % пациентов после ХТ доксорубицином находились в группе низкого риска. При этом статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ) АГ встречалась в когорте пациентов с сохранившимися признаками ранней КТ через 12 мес. (ОШ — 6,8; 95 % ДИ (0,6—71,2)).

Через 12 мес. после окончания ХТ доксорубицином из исследования выбыли суммарно 10 пациентов, поэтому объем выборки составил 90 человек. Относительное снижение GLS (> 12 %) диагностировано у 24 из них. Статистически значимо чаще в 1-й подгруппе выявляли фактор риска «курение» ( $p < 0,05$ ). Аналогично 1-й подгруппе после ХТ остальные включенные в исследование факторы риска через 12 мес. встречались не статистически значимо чаще по сравнению со 2-й подгруппой.

Через 12 мес. после окончания ХТ процент пациентов, у которых уровень биомаркеров в 1-й подгруппе превысил пороговые значения, был ниже, чем непосредственно после ХТ. Также на этой контрольной точке (через 12 мес.) отмечен более высокий процент пациентов 2-й подгруппы, уровень биомаркеров у которых превысил пороговые значения. Это может быть связано с назначением кардиотропной терапии пациентам 1-й подгруппы после окончания ХТ.

Оценка риска развития антрациклин-опосредованной КТ является важным элементом профилактических мероприятий, направленных на повышение качества и продолжительности жизни пациентов с установленным диагнозом РМЖ. В настоящее время накоплен большой объем данных о связи АГ, повышенного ИМТ, курения, возраста и иных факторов с риском развития КТ. В обзорной статье S. Qiu и соавт. приводится статистический анализ частоты развития поздней КТ и встречаемости факторов риска у этих когорт пациентов. Авторы сообщают о том, что факт наличия АГ и ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> каждый по отдельности повышает риск развития поздней КТ приблизительно в 2 раза [12]. В работе H. Jin и соавт. сообщается о том, что курение на момент проведения ХТ доксорубицином также является фактором риска развития поздней КТ и повышает вероятность развития хронической сердечной недостаточности [13].

Пациентам когорт низкого и среднего риска до, а также непосредственно после и через 12 мес. после окончания ХТ доксорубицином не показано проведение ЭхоКГ с оценкой динамики GLS как маркера ранней КТ. Однако у этих пациентов регистрируются случаи развития КТ. Вследствие чего наличие предикторов развития ранней КТ нужно для принятия специалистом решения о необходимости назначения дополнительных методов инструментальной диагностики, включающих оценку динамики (GLS,%) на фоне ХТ.

Таким образом, установлено, что курение (как фактор риска согласно HFA-ICOS) связано с развитием ранней КТ на фоне ХТ доксорубицином у пациентов с РМЖ, относящихся к группам низкого и среднего риска. Данный фактор может быть использован для предсказания риска развития ранней КТ как непосредственно после, так и через 12 мес. с момента окончания ХТ. В то же время АГ не связана с развитием ранней КТ на этапе после и через 12 мес. с момента окончания ХТ, но может быть использована в качестве предиктора пролонгации КТ через 12 мес. у тех пациентов, у которых ранняя КТ была диагностирована непосредственно после окончания ХТ.

*Исследование выполнено в рамках задания программы 3.57 ГПНИ «Трансляционная медицина», подпрограммы 4.3 «Иновационные технологии клинической медицины» 2023—2025 гг.*

#### Контактная информация:

Карпуть Ирина Александровна — аспирант 1-й кафедры внутренних болезней.  
Гродненский государственный медицинский университет.  
Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.  
Сл. тел. +375 29 789-75-40.

Конфликт интересов отсутствует.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Early detection of cancer therapy cardiotoxicity by radionuclide angiography: an update / C. Valzania [et al.] // J. Nucl. Cardiol. — 2023. — Vol. 30, № 5. — P. 2104—2111.
2. Higher risk of cardiovascular mortality than cancer mortality among long-term cancer survivors [Electronic resource] / Z. Wang [et al.] // Front. Cardiovasc. Med. — 2023. — Vol. 10. — P. 1014400. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9905625/>. — Date of access: 04.04.2024.
3. The new HFA/ICOS risk assessment tool to identify patients with chronic myeloid leukaemia at high risk of cardiotoxicity / D. Di Lisi [et al.] // ESC Heart Fail. — 2022. — Vol. 9, № 3. — P. 1914—1919.
4. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and

- Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) / A. R. Lyon [et al.] // Eur. Heart J. — 2022. — Vol. 43, № 41. — P. 4229—4361.*
5. *Early and dynamic detection of doxorubicin induced cardiotoxicity by myocardial contrast echocardiography combined with two-dimensional speckle tracking echocardiography in rats [Electronic resource] / J. Zhang [et al.] // Front. Cardiovasc. Med. — 2023. — Vol. 9. — P. 1063499. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9880177/>. — Date of access: 04.04.2024.*
6. *Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations / G. Curigliano [et al.] // Ann. Oncol. — 2020. — Vol. 31, № 2. — P. 171—190.*
7. *Дислипидемия и атеросклероз прецеребральных артерий у бессимптомных лиц с субклиническим гипотиреозом / Е. Б. Петрова [и др.] // Кардиология в Беларуси. — 2023. — Т. 15, № 3. — С. 333—343.*
8. *Breast Cancer and the Cardiovascular Disease: a narrative review / S. P. Cherukuri [et al.] // Cureus. — 2022. — Vol. 14, № 8. — P. e27917. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9464354/>. — Date of access: 04.04.2024.*
9. *Cardiovascular disease risk in long-term breast cancer survivors: a population-based cohort study [Electronic resource] / A. Koric [et al.] // Cancer. — 2022. — Vol. 128, № 14. — P. 2826—2835. — Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27026313/>. — Date of access: 04.04.2024.*
10. *Bews, H. J. Preventing broken hearts in women with breast cancer: a concise review on chemotherapy-mediated cardiotoxicity [Electronic resource] / H. J. Bews, L. Mackic, D. S. Jassal // Can. J. Physiol. Pharmacol. — 2023. — Dec 1. — Mode of access: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38039515/>. — Date of access: 04.04.2024.*
11. *Longitudinal strain analysis for assessment of early cardiotoxicity during anthracycline treatment in childhood sarcoma: a single center experience [Electronic resource] / M. S. Alpman [et al.] // Cancer Rep. (Hoboken). — 2023. — Vol. 6, № 9. — P. e1852. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10480418/>. — Date of access: 04.04.2024.*
12. *Risk Factors for Anthracycline-Induced Cardiotoxicity [Electronic resource] / S. Qiu [et al.] // Front. Cardiovasc. Med. — 2021. — Vol. 8. — P. 736854. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8511483/>. — Date of access: 04.04.2024.*
13. *Risk factors from Framingham risk score for anthracyclines cardiotoxicity in breast cancer: a systematic review and meta-analysis [Electronic resource] / H. Jin [et al.] // Front. Cardiovasc. Med. — 2023. — Vol. 10. — P. 1101585. — Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9892715/>. — Date of access: 04.04.2024.*

Поступила 27.03.2024  
Принята к печати 15.04.2024