

УДК 616.12-009.3+615.33]-053-085

DOI: 10.37279/2070-8092-2021-24-1-74-79

ОСОБЕННОСТИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ АНТРАЦИКЛИНОВЫМИ АНТИБИОТИКАМИ

Эль-Хатиб М. А.^{1,2}, Ватутин Н. Т.^{1,2}, Склянная Е. В.^{1,2}¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», 283003, проспект Ильича, 16, Донецк²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака, 283045, пр. Ленинский, 47, Донецк**Для корреспонденции:** Эль-Хатиб Марьям Аднан Ибрагим, ассистент кафедры внутренних болезней №3, Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», e-mail: el-khatib.mariam@yandex.ru**For correspondence:** Mariam A. El-Khatib, Department of Internal Diseases number 3, Donetsk National Medical University named after M. Gorky, e-mail: el-khatib.mariam@yandex.ru

Information about authors:

El-Khatib M. A., <http://orcid.org/0000-0003-3160-3974>**Vatutin N. T.**, <http://orcid.org/0000-0003-4307-1522>**Sklyannaya E. V.**, <http://orcid.org/0000-0002-0656-7097>

РЕЗЮМЕ

Антрациклиновые антибиотики широко применяются в лечении онкологических заболеваний. Однако кардиотоксичность, обусловленная их применением, в значительной степени лимитирует их использование. Одним из возможных патогенетических механизмов токсического их действия на сердце является дисфункция симпатoadrenalовой системы. Цель исследования - изучение динамики показателей variability сердечного ритма (BCP) у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклинами. Материал и методы. Обследовано 155 пациентов (88 мужчин и 67 женщин), не имевших патологии сердечно - сосудистой системы в анамнезе, получавших антрациклины в составе различных схем полихимиотерапии по поводу онкогематологических заболеваний. Больные были разделены на две группы в зависимости от возраста - 1-ю группу составили 67 больных в возрасте от 21 до 44-х лет, 2-ю - 88 пациентов в возрасте от 45 до 74-х лет. Пациентам проводилось суточное мониторирование электрокардиограммы с последующей оценкой параметров BCP дважды: до начала лечения и после окончания антрациклин-содержащей химиотерапии. Результаты. Исходно в процессе суточного мониторирования ЭКГ у пациентов различных возрастных групп до проведения химиотерапии были выявлены статистически значимые различия - в старшей возрастной группе статистические показатели BCP, средняя ЧСС были достоверно ниже ($p < 0,05$). При повторном мониторировании, после проведения полихимиотерапии, у молодых пациентов было выявлено достоверное увеличение средней ЧСС и снижение BCP в сравнении с данными обследования до начала терапии ($p < 0,05$). В старшей возрастной группе на фоне химиотерапии статистически значимых изменений частотных и временных показателей BCP выявлено не было ($p > 0,05$). Выводы. У пациентов молодого возраста антрациклиновые антибиотики вызывают снижение BCP, активацию симпатической и угнетение парасимпатической нервной системы. У пациентов старшей возрастной группы антрациклиновые антибиотики не оказывают влияния на BCP.

Ключевые слова: химиотерапия; кардиотоксичность; антрациклиновая кардиомиопатия, variability сердечного ритма.

HEART RATE VARIABILITY IN DIFFERENT AGE GROUPS PATIENTS, RECEIVING ANTHRACYCLINE CHEMOTHERAPY

El-Khatib M. A.^{1,2}, Vatutin N. T.^{1,2}, Sklyannaya E. V.^{1,2}¹Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk²V. K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Donetsk

SUMMARY

Anthracycline antibiotics are widely used in the treatment of cancer patients. Cardiotoxic (CT) side effects limit their using. The pathogenesis of CT, induced by anthracyclines, has not been fully elucidated. One of the potential CT mechanisms is sympathoadrenal system dysfunction. The purpose of the study was to evaluate the peculiarities of the dynamics heart rate variability in different age groups, receiving anthracycline chemotherapy. Materials and methods. The study included 131 case history patients with hemoblastosis, treated with anthracyclines. Patients were divided into two groups on the age principle - the 1st group involved 67 patients aged from 18 up to 44 years, the 2nd - 88 patients aged from 45 up to 74 years. 24-h Holter ECG examination with heart rate variability (HRV) parameters measuring was performed twice: at baseline and after chemotherapy. Results. There were few changes in HRV 24 h after the baseline in different age groups. In old group patients HRV parameters and medium heart rate were significantly lower ($p < 0.05$). The HRV parameters and medium heart rate in young group patient significantly ($p < 0,05$) increased after chemotherapy. In old group patients there were no significant differences in HRV parameters and medium heart rate after chemotherapy treatment ($p > 0,05$). Conclusion. Anthracycline antibiotics caused HRV decrease, the sympathetic nervous system activation and parasympathetic nervous system suppression in young group patient. There were no significant changes in HRV parameters in old group patient.

Key words: chemotherapy; cardiotoxicity; anthracycline-induced cardiomyopathy, heart rate variability.

Антрациклиновые антибиотики на сегодняшний день широко используются в лечении онкологических больных [1]. Однако кардиотоксичность, являющаяся основным и наиболее грозным побочным эффектом, обусловленным применением данной группы цитостатиков, значительно ограничивает возможность их применения. За последние годы выживаемость онкологических больных существенно повысилась, что привело к увеличению числа больных с отсроченным кардиотоксичным действием противоопухолевых препаратов. В результате, смертность среди пациентов, выздоровевших от злокачественных опухолей, значительно выше, чем в среднем в соответствующей возрастной группе. При этом основной причиной смерти являются сердечно-сосудистые осложнения [2]. Кардиотоксические эффекты антрациклинов способствуют значительному снижению качества и продолжительности жизни онкологических больных [2; 3]. Опасность антрациклиновых повреждений сердца обусловлена высокой частотой их развития, трудностями диагностики, продолжительным бессимптомным течением и возможностью манифестации как в период проведения химиотерапии, так и через десятки лет после ее завершения [4].

Патогенез кардиотоксичности антрациклиновых антибиотиков продолжает изучаться [4]. Одним из возможных патогенетических механизмов их токсического действия на сердце считают дисфункцию симпатoadренальной системы [5; 6; 7]. Как известно, реакция сердечно-сосудистой системы и ее нейрогуморальной регуляции на внешние стрессовые воздействия в значительной степени зависят от активности симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы (ВНС), а также их взаимодействия между собой [8]. В условиях, когда в исходном состоянии преобладает симпатическая активность, в ответ на внешнее воздействие наблюдается более выраженная реакция со стороны симпатoadренальной и, как следствие, сердечно-сосудистой систем [7; 9; 10]. Напротив, когда преобладает парасимпатическая активность, при одной и той же интенсивности воздействия сдвиги со стороны указанных систем значительно меньше выражены. Особенно отчетливо такая зависимость проявляется у людей старшего возраста [11; 12]. Одним из наиболее точных и простых методов оценки состояния ВНС является изучение variability сердечного ритма (ВСР). Учитывая имеющиеся в литературе данные о существенном отличии показателей ВСР в разных возрастных группах, можно предположить, что и кардиотоксические эффекты антрациклинов, опосредованные вегетативной дисфункцией, у них также могут проявляться совершенно по-разному.

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики показателей ВСР у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклиновыми антибиотиками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на клинической базе кафедры внутренних болезней №3 Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького, и в Институте неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака, г. Донецка. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом при Донецком национальном медицинском университете имени М. Горького.

После подписания информированного добровольного согласия было обследовано 155 пациентов (88 мужчин и 67 женщин). Условиями включения в исследование были: возраст от 18 до 74 лет, установленный диагноз онкогематологического заболевания (острый миелоидный или лимфобластный лейкоз, лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы), по поводу которого планируется проведение антрациклин-содержащих курсов химиотерапии. Не включали в исследование пациентов, имевших в анамнезе врожденные и приобретенные пороки сердца; стенокардию напряжения, перенесенный инфаркт миокарда, дилатационную, гипертрофическую и рестриктивную кардиомиопатию, гипертоническую болезнь, хроническую сердечную недостаточность, эндокринную патологию, алкогольную и/или наркотическую зависимость; ВИЧ-инфекцию, а также ожидаемую продолжительность жизни менее 6 месяцев.

Среди обследованных 48 пациентов (31%) страдало острым миелобластным лейкозом, 14 – острым лимфобластным лейкозом (9%), 19 – лимфогранулематозом (12%), 74 – неходжкинскими лимфомами (48%). Пациенты были разделены на две группы в зависимости от возраста – 1-ю группу составили 67 больных в возрасте от 21 до 44-х лет, 2-ю – 88 пациентов в возрасте от 45 до 74-х лет. Существенных различий по полу, площади поверхности тела и кумулятивной дозе антрациклинов между сравниваемыми группами не было ($p > 0,05$). Основные характеристики обследованных представлены в таблице 1.

Для исследования ВСР использовали суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) при помощи комплекса “Кардиотехника 04” (ИНКАРТ, Санкт-Петербург) согласно национальным российским рекомендациям по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике [10]. Анализировалась средняя частота сердечных сокращений (ЧСС), а также

Таблица 1

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование (Ме [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 (18-44 года, n = 67)	Группа 2 (45-74 года, n = 88)	p
Возраст, лет	34,0 [26,0; 39,0]	60,5 [52,5; 67,0]	<0,0001
Мужской пол, n (%)	33 (49,2%)	50 (56,8%)	0,37
Площадь поверхности тела, м ²	1,86 [1,80; 1,96]	1,89 [1,82; 1,95]	0,61
Средняя кумулятивная доза антрациклинов, мг/м ²	409 [321,8; 477]	419 [338; 481]	0,61

временные и спектральные параметры ВСП: частота последовательных интервалов RR, разница между которыми превышала 50 мс (pNN50), стандартные отклонения среднего значения интервалов RR (SDNN) и разницы последовательных интервалов RR (r-MSSD), общая мощность спектра (TP), мощность колебаний очень низкой (VLF), низкой (LF) и высокой (HF) частот; их нормализованные характеристики (LFn, HFn) и соотношение LF/HF. Пациенты были обследованы два раза: до начала лечения и после окончания антрациклин-содержащей химиотерапии при достижении кумулятивной дозы антрациклинов не менее 250 мг/м², но не более 550 мг/м² по доксорубину.

Обработку полученных данных путем применения стандартных статистических методов проводили с использованием программного обеспечения MedCalc 19.1.2 (MedCalc Software Ltd, Belgium). Для проверки распределения на нормальность применяли критерий Колмогорова-Смирнова, величины асимметрии и эксцесса. Все полученные переменные не подчинялись нормальному закону распределения, в связи с чем указывалась медиана (Ме) и межквартильный размах [Q1; Q3]. Для сравнения количественных величин между двумя независимыми группами был использован U-тест Манна-Уитни с определением межмедианной разницы Ходжеса-Лемана и ее 95% доверительный интервал (95% CI). Для сравнения количественных величин, полученных до и после лечения, использовали критерий Уилкоксона. Статистически значимыми отличия считали при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходно, в процессе суточного мониторирования ЭКГ у пациентов различных возрастных групп до проведения химиотерапии были выявлены статистически значимые различия между средней ЧСС и всеми показателями ВСП. Средняя ЧСС в группе пациентов молодого возраста была достоверно (p < 0,0005) выше на 10,1 уд./мин (95% CI: 5,2-14,1). Значения временных показателей rMSSD, NN50 и SDNN, характеризующих парасимпатическое звено ВНС, в группе пациентов старшего возраста до начала химиотерапии были достоверно

ниже, чем в группе молодых пациентов (p < 0,0001). Так, значение rMSSD во второй группе было достоверно (p < 0,0001) ниже на 15 мс (95% CI: 12-18), pNN50 - на 12,9% (95% CI: 10,9-14,7), SDNN - на 31 мс (95% CI: 23-39). Возрастные особенности спектральных показателей ВСП были аналогичными: у пациентов старшей возрастной группы абсолютная мощность низкой частоты была достоверно (p < 0,0001) ниже на 410 мс² (95% CI: 348-469), очень низкой частоты - на 777 мс² (95% CI: 600-968), высокой частоты - на 166 мс² (95% CI: 137-197). Как следствие, общая мощность спектра в группе пациентов старшего возраста была также достоверно (p < 0,0001) ниже на 1321 мс² (95% CI: 1106-1531).

При повторном мониторинговании после проведения химиотерапии у молодых пациентов было выявлено достоверное (p < 0,0001) увеличение средней ЧСС на 5,3 уд./мин (95% CI: 4,3-6,2) в сравнении с данными обследования до начала терапии. Также у пациентов 1-й группы отмечено достоверное (p < 0,0001), в сравнении, с данными исходного мониторингования снижение временных показателей ВСП - показатель SDNN уменьшился на 42 мс (95% CI: 35-51), rMSSD - на 10 мс (95% CI: 8-12), pNN50 - на 8,8% (95% CI: 7,2-10,5). При оценке спектральных показателей (табл. 2), VLF достоверно (p < 0,0001) снизилась на 450 мс² (95% CI: 350-546), HF снизилась (p < 0,0001) на 81 мс² (95% CI: 69-95), TP значимо (p = 0,0001) снизилась на 271 мс² (95% CI: 151-400).

Показатель LF, отражающий активность симпатического отдела ВНС, в группе молодых пациентов на фоне проведенной терапии достоверно (p < 0,0001) повысился на 76 мс² (95% CI: 49-100). При расчете нормированных единиц в группе пациентов молодого возраста, LFn достоверно (p < 0,0001) увеличилась на 10 отн. ед. (95% CI: 8-13), а HFn снизилась (p < 0,0001) на 156 отн. ед. (95% CI: 124-188) в сравнении с данными до лечения.

Соответственно в 1-й группе отмечено достоверное (p < 0,0001) увеличение отношения LF/HF (2,8 [2,1; 3,5] – исходно, 4,2 [3,1; 8,9] – после лечения), (рис. 1). Во второй группе отношение LF/HF на фоне терапии достоверно не изменилось (3,5 [2,2; 5,6] против 3,4 [2,9; 3,8] исходно; p = 0,9). У па-

Показатели частоты сердечных сокращений и variability сердечного ритма у пациентов, получающих антрациклины (Me [Q1; Q3])

Параметры	18-44 лет (n=67)		45-74 лет (n=88)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Средняя ЧСС, уд/мин.	71,6 [79,2; 99,7]	96,2 [86,0; 106,5] *	80,5 [65,5; 96,5] #	81,3 [66,5; 97,5] λ
SDNN, мс	178 [155; 198]	132 [109; 155] *	147 [121; 164] λ	141,0 [123,0; 162,5] λ
r-MSSD, мс	36 [27; 45]	27 [17; 34] *	22 [15; 25] λ	21 [15; 25] λ
pNN50, %	21 [14; 24]	11 [4; 17] *	7 [5; 9] λ	6 [5; 9] #
TP, мс ²	3199 [2544; 3751]	3020 [2463; 3464] *	1891 [1505; 2304] λ	1877 [1527; 2287] λ
VLF, мс ²	2215 [1595; 2670]	1736 [1296; 2261] *	1436 [995; 1813] λ	1417 [985; 1753] #
LF, мс ²	745 [575; 912]	815 [675; 1000] *	326 [248; 444] λ	331 [257; 426] λ
HF7, мс ²	275 [189; 341]	180 [93; 273] *	96 [68; 130] λ	94 [67; 127] λ
LFn, отн. ед.	72 [68; 76]	84 [74; 90] *	76 [70; 80] #	76 [70; 81] #
HFn, отн. ед.	26 [23; 31]	19 [14; 24] *	22 [16; 26] λ	21 [16; 27] #

Примечания. * – $p < 0,0001$ по сравнению с исходным показателем; # – $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем у пациентов 18-44 лет; λ – $p < 0,0001$ по сравнению с соответствующим показателем у пациентов 45-74 лет.

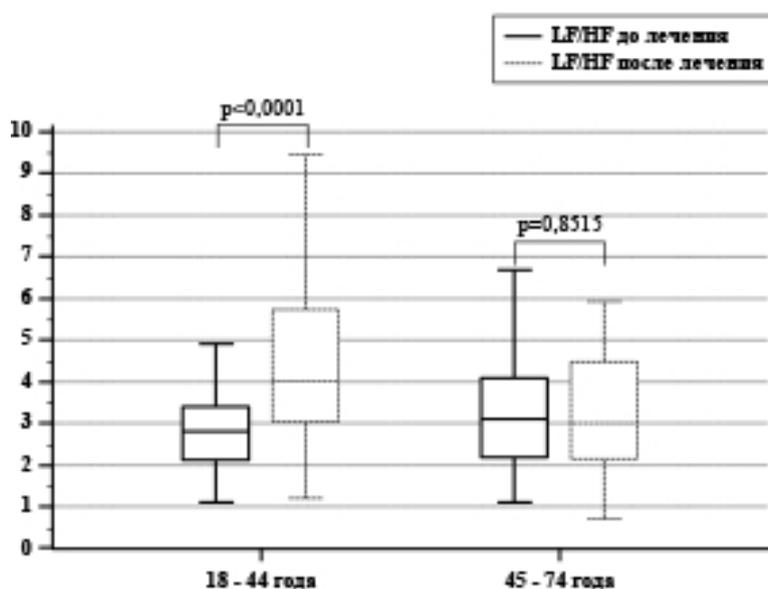


Рис.1 Диаграмма сравнения значений LF/HF (Me [Q1; Q3]) в разных возрастных группах до и после терапии антрациклинами

циентов старшей возрастной группы в сравнении с данными исходного мониторинга ЭКГ достоверных изменений ВСР и ЧСС выявлено не было ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты выполненного исследования показали, что под влиянием антрациклиновых антибио-

тиков у пациентов молодого возраста происходит снижение ВСР и нарушение вегетативного баланса в пользу симпатического отдела нервной системы. Полученные нами данные согласовываются с результатами проведенных ранее исследований [13; 14; 15], где также показано снижение параметров ВСР на фоне терапии антрациклинами. Однако стоит отметить, что в описанных ранее работах,

динамика ВСП оценивалась в общей когорте пациентов, в то время как в нашем исследовании учитывалась возрастная структура пациентов, что может иметь патогенетическое и клиническое значение, учитывая известные различия в референтных пределах параметров ВСП для лиц разного возраста.

Развитие дисбаланса в сторону симпатической нервной системы, который был выявлен в группе молодых больных, по данным литературы является прогностически неблагоприятным, поскольку ассоциирован с высоким риском тяжелых кардиальных осложнений и внезапной сердечной смерти [16; 17]. У пациентов же старшей возрастной группы назначение антрациклинов не оказывает влияния на ВСП, что, вероятнее всего, обусловлено исходно имеющимся снижением ВСП у пожилых людей, которое может являться следствием уменьшения влияний со стороны ВНС на синусовый узел, либо снижением чувствительности синусового узла к воздействию ВНС [14; 17]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что кардиотоксические эффекты антрациклинов у лиц пожилого возраста, возможно, реализуются за счет других патогенетических механизмов.

Нарушения ВСП под влиянием антрациклиновых антибиотиков у молодых пациентов могут быть обусловлены состоянием рецепторов в миокарде, а также изменением выработки медиаторов нервными окончаниями [9; 16]. Согласно данным проведенных исследований, установлено, что в крови животных с сердечной недостаточностью, развившейся на фоне введения антрациклинов, повышен уровень адреналина, а в миокарде значительно снижена плотность адренергических рецепторов [8; 10; 11; 12]. Также отмечено, что под влиянием этих цитостатиков может развиваться и другой процесс – снижение адренергической чувствительности миокарда (десенситизация адренорецепторов) [13; 15]. Вероятно, результатом этого является снижение ВСП и изменение вегетативного баланса у молодых пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов молодого возраста антрациклиновые антибиотики вызывают снижение ВСП, активацию симпатической и угнетение парасимпатической нервной системы.

2. У пациентов пожилого возраста антрациклиновые антибиотики не оказывают влияния на ВСП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Снеговой А. В., Вицня М. В., Копп М. В. и др. Практические рекомендации по коррекции кар-

диоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. Злокачественные опухоли. 2015;4:369-78. doi:10.18027/2224-5057-2016-4s2-418-427.

2. Zamorano J. L., Lancellotti P., Muñoz D. R. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768–801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211

3. Селиверстова Д. В., Евсина О. В. Кардиотоксичность химиотерапии. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2016;15(1):50–7. doi:10.18087/rhj.2016.1.2115

4. Гендлин Г. Е., Емелина Е. И., Никитин И. Г. и др. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. *Российский кардиологический журнал.* 2017;3(143): 145–54. doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154

5. Pai V. B., Nahata M. C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf.* 2000;22(4):263-302. doi:10.2165/00002018-200022040-00002.

6. McGowan J. V., Chung R., Maulik A., Piotrowska I., Walker J. M., Yellon D. M. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31(1):63-75. doi:10.1007/s10557-016-6711-0

7. Cai, F., Luis M., Lin X., Wang M., Cai L., Cen C. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment. *Molecular and clinical oncology.* 2019;11(1):15–23. doi:10.3892/mco.2019.1854

8. Suter T. M., Ewer M. S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J.* 2013;34(15):1102–11. doi:10.1093/eurheartj/ehs181.

9. Manrique C. R., Park M., Tiwari N., Plana J. C. Diagnostic strategies for early recognition of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction. *Clin Med Insights Cardiol.* 2017; 11: 1–12. doi:10.1177/1179546817697.

10. Макаров Л. М., Комолятова В. Н., Куприянова О. О. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(2):6-71 doi:10.15829/1560-4071-2014-2-6-71

11. Senkus E., Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(4):300-11. doi:10.1016/j.ctrv.2010.11.001.

12. Jensen-Urstad K., Storck N., Bouvier F. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiol. Scand.* 1997;160:235-241 doi: 10.1046/j.1365-201X.1997.00142.x

13. Reardon M., Malik M. Changes in heart rate variability with age. *PACE* 1996; 19: 1863-1866 doi:10.1111/j.1540-8159.1996.tb03241.x

14. Yeh E. T., Tong A. T., Lenihan D. J. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004;109(25):3122-31 doi: 10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9.
15. Volkova M., Russell R. Anthracycline Cardiotoxicity: Prevalence, Pathogenesis and Treatment. *Curr Cardiol Rev*. 2011;7(4):214-20. doi:10.2174/157340311799960645
16. Senkus E., Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev*. 2011;37(4):300-11. doi:10.1016/j.ctrv.2010.11.001.
17. Poręba M., Poręba R., Gac P. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with hematologic malignancies subjected to high-dose chemotherapy in the course of hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014;19(2):157-165. doi:10.1111/anec.12108
7. Cai, F., Luis M., Lin X., Wang M., Cai L., Cen C. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment. *Molecular and clinical oncology*. 2019;11(1):15-23. doi:10.3892/mco.2019.1854
8. Suter T. M., Ewer M. S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J*. 2013;34(15):1102-11. doi:10.1093/eurheartj/ehs181.
- Manrique C. R., Park M., Tiwari N., Plana J. C. Diagnostic strategies for early recognition of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction. *Clin Med Insights Cardiol*. 2017;11:1-12. doi: 10.1177/1179546817697.
10. Makarov L. M., Komolyatova V. N., Kupriyanova O. A. National Russian guidelines on application of the methods of holter monitoring in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(2):6-71. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2014-2-6-71
11. Senkus E., Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev*. 2011; 37(4):300-11. doi:10.1016/j.ctrv.2010.11.001.
12. Jensen-Urstad K., Storck N., Bouvier F. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiol. Scand*. 1997;160:235-241 doi:10.1046/j.1365-201X.1997.00142.x
13. Reardon M., Malik M. Changes in heart rate variability with age. *PACE*. 1996; 19: 1863-1866 doi: 10.1111/j.1540-8159.1996.tb03241.x
14. Yeh E. T., Tong A. T., Lenihan D. J. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004;109(25):3122-31 doi: 10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9.
15. Volkova M., Russell R. Anthracycline Cardiotoxicity: Prevalence, Pathogenesis and Treatment. *Curr Cardiol Rev*. 2011; 7(4):214-20. doi:10.2174/157340311799960645
16. Senkus E., Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev*. 2011;37(4):300-11. doi:10.1016/j.ctrv.2010.11.001.
17. Poręba M., Poręba R., Gac P. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with hematologic malignancies subjected to high-dose chemotherapy in the course of hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014;19(2):157-165. doi:10.1111/anec.12108

REFERENCES

1. Snegovoi A. V., Vitsenya M. V., Kopp M. V. Practical recommendations for correcting cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and targeted agents *Journal of Malignant Tumours*. 2015; 4:369-78. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-418-427.

2. Zamorano J. L., Lancellotti P., Muñoz D. R. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211

3. Seliverstova D. V., Evsina O. V. Chemotherapy cardiotoxicity. *Russian Heart Journal*. 2016;15(1):50-7. (In Russ.). doi:10.18087/rhj.2016.1.2115

4. Gendlin G. E., Emelina E. I., Nikitin I. G. A modern view of cardiotoxicity cancer chemotherapy, involving anthracycline antibiotics. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;3 (143):145-54. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2017-3-145-154

5. Pai V. B., Nahata M. C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf*. 2000;22(4):263-302. doi:10.2165/00002018-200022040-00002.

6. McGowan J. V., Chung R., Maulik A., Piotrowska I., Walker J. M., Yellon D. M. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(1):63-75. doi: 10.1007/s10557-016-6711-0

