

Применение кардиотренировок в комплексной реабилитации пациенток с раком молочной железы: обзор



Блинова К.А.^{1,*}, Мишина И.Е.², Иванова Г.Е.³, Березина Е.В.¹

¹ Ивановский государственный медицинский университет Минздрава России, Иваново, Россия

² Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Применение противоопухолевой терапии у пациенток с раком молочной железы привело к увеличению продолжительности их жизни и необходимости коррекции различных побочных эффектов, в том числе проявлений кардиотоксичности. Реабилитация таких пациентов в России на данный момент отсутствует.

ЦЕЛЬ. Провести поиск и анализ литературы об эффективности применения физических тренировок для профилактики кардиотоксических осложнений противоопухолевой терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Проведен сбор и анализ публикаций из базы данных PubMed, Scopus, Web of Science, PEDro за последние 15 лет по ключевым словам на русском и английском языках: «кардиотоксичность», «физические упражнения», «рак груди». Было отобрано 126 источников, в том числе систематические обзоры и Кокрановский обзор.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В доклинических исследованиях было доказано, что физические упражнения снижают накопление противоопухолевых препаратов в миокарде, увеличивают пролиферацию клеток-предшественников кардиомиоцитов. Проведение физических тренировок во время или после противоопухолевого лечения увеличивает кардиореспираторную выносливость, ослабляет проявления кардиотоксичности антрациклинов. Это реабилитационное вмешательство приводит к меньшей утомляемости, уменьшению депрессии, улучшению физической формы, когнитивных функций и качества жизни. Наибольшую эффективность во время и после противоопухолевой терапии показали аэробные и силовые упражнения умеренной интенсивности, проводимые 30–40 минут 3–5 раз в неделю, что обеспечивает 150 минут физической активности в неделю. Ограничение применения физических тренировок у пациенток связано с невозможностью прогнозирования тренировочной частоты сердечных сокращений по возрасту, а также необходимостью учитывать сопутствующие заболевания и состояние пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Применение физических тренировок может использоваться у онкологических пациентов для профилактики кардиотоксичности противоопухолевой терапии. Необходимо продолжать исследования для их успешного применения у пациентов с различной физической подготовкой и переносимостью лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кардиоонкорехабилитация, кардиотоксичность, противоопухолевая терапия, кардиотренировки, физические упражнения

Для цитирования / For citation: Блинова К.А., Мишина И.Е., Иванова Г.Е., Березина Е.В. Применение кардиотренировок в комплексной программе реабилитации пациенток с раком молочной железы: обзор. Вестник восстановительной медицины. 2025; 24(2):107–119. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2025-24-2-107-119> [Blinova K.A, Mishina I.E., Ivanova G.E., Berezina E.V. The Use of Cardio Training in a Comprehensive Rehabilitation Program for Patients with Breast Cancer: a Review. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2025; 24(2):107–119. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2025-24-2-107-119> (In Russ.).]

***Для корреспонденции:** Блинова Ксения Александровна, E-mail: xenny7@yandex.ru, adm@ivgmu.ru

Статья получена: 20.11.2024

Статья принята к печати: 03.02.2025

Статья опубликована: 16.04.2025

The Use of Cardio Training in a Comprehensive Rehabilitation Program for Patients with Breast Cancer: a Review

 Ksenia A. Blinova^{1,*},  Irina E. Mishina²,  Galina E. Ivanova³,  Elena V. Berezina¹

¹ Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russia

² St Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

INTRODUCTION. The use of antitumor therapy in patients with breast cancer has led not only to an increase in their life expectancy, but also to the need to correct various side effects, including manifestations of cardiotoxicity. Rehabilitation of such patients in Russia is currently lacking.

AIM. To search and analyze the literature on the effectiveness of physical training for the prevention of cardiotoxic complications of antitumor therapy.

MATERIALS AND METHODS. Publications from the PubMed, Scopus, Web of Science, PEDro databases over the past 15 years were collected and analyzed 15 years by keywords in Russian and English: "cardiotoxicity", "exercise", "breast cancer". 126 sources were selected, including systematic reviews and a Cochrane review.

RESULTS AND DISCUSSION. Preclinical studies have shown that physical exercise reduces the accumulation of antitumor drugs in the myocardium and increases the proliferation of cardiomyocyte progenitor cells. Conducting physical training during and after anticancer treatment increases cardiorespiratory endurance and reduces the manifestations of anthracycline cardiotoxicity. This rehabilitation intervention leads to less fatigue, decreased depression, improved physical fitness, cognitive functions, and quality of life. The greatest effectiveness during and after anticancer therapy was shown by aerobic and strength exercises of moderate intensity, performed for 30–40 minutes 3–5 times a week, which provide 150 minutes of physical activity per week. The limitation of the use of physical training in patients is due to the impossibility of predicting the training heart rate by age, as well as the need to take into account concomitant diseases and the patient's condition.

CONCLUSION. The use of physical training can be used in cancer patients to prevent cardiotoxicity of anticancer therapy. Further research is needed to ensure their successful use in patients with different physical fitness and treatment tolerance.

KEYWORDS: cardiac oncorehabilitation, cardiotoxicity, antitumor therapy, cardio training, physical exercises

For citation: Blinova K.A., Mishina I.E., Ivanova G.E., Berezina E.V. The Use of Cardio Training in a Comprehensive Rehabilitation Program for Patients with Breast Cancer: a Review. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2025; 24(2):107–119. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2025-24-2-107-119> (In Russ.).

***For correspondence:** Ksenia A. Blinova, E-mail: xenny7@yandex.ru, adm@ivgmu.ru

Received: 20.11.2024

Accepted: 03.02.2025

Published: 16.04.2025

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается значительное увеличение продолжительности жизни пациентов со злокачественными новообразованиями, что обусловлено повышением ранней диагностики рака и высокой эффективностью противоопухолевого лечения. Изучение патогенеза развития опухолей, их cito- и гистологического строения привело к созданию целого класса новых лекарственных препаратов. Также нашли применение комбинированные препараты, где задействованы несколько лекарственных веществ с разным механизмом действия. Только за последние годы агентство Министерства здравоохранения и социальных служб Соединенных штатов Америки (Food and Drug Administration, FDA) одобрило более 60 противоопухолевых препаратов [1].

Эффективность терапии опухолевых заболеваний привела к увеличению продолжительности жизни пациентов, но вместе с этим стал актуальным вопрос коррекции побочных эффектов проведенного лечения [2]. Кардиотоксическое действие противоопухолевых препаратов является одним из самых грозных осложнений,

с которым в последние годы связано более 40 % причин смерти у онкологических пациентов [3, 4].

Эксперты европейского общества кардиологов (ESC) выделяют у онкологических больных основные категории кардиоваскулярных осложнений противоопухолевой терапии: дисфункция миокарда и сердечная недостаточность (СН); ишемическая болезнь сердца (ИБС); патология клапанов; аритмии, в том числе вызванные лекарствами, удлиняющими интервал QT; артериальная гипертензия (АГ); тромбоэмболические осложнения; заболевания периферических сосудов и инсульт; легочная гипертензия; перикардальные осложнения [2].

Ewer M.S., Suter T.M. [5] предложили классифицировать все противоопухолевые препараты по виду повреждающего действия на сердечно-сосудистую систему. Препараты I типа вызывают необратимую дисфункцию миокарда за счет гибели кардиомиоцитов. Таким действием обладают антрациклины. Степень повреждения миокарда в этом случае зависит от кумулятивной дозы препарата. Частота возникновения кардиотоксических проявлений при применении этих препаратов составляет 4–36 % в зависимости от дозы и длительно-

сти применения [6]. К препаратам II типа относится трастузумаб, который вызывает обратимую дисфункцию миокардиоцитов за счет митохондриальных и протеиновых повреждений, повреждающее действие зависит только от длительности применения. Кардиотоксические проявления при воздействии препаратов II типа возникают реже и составляют 2–15 % [6]. Но существуют и другие факторы риска, которые могут способствовать повреждению кардиомиоцитов (табл. 1) [7].

Оценка риска кардиотоксичности при проведении противоопухолевой терапии дает возможность определить когорту пациентов, которым необходим тщательный мониторинг и поддерживающая терапия функций сердечно-сосудистой системы. Для организации помощи таким пациентам в последнее время выделено новое научное направление — кардиоонкология, которое занимается поиском ранних проявлений кардиотоксичности противоопухолевого лечения, разработкой методов профилактики, ухода, а также методов кардиологической реабилитации онкологических больных, независимо от того, получают ли они лечение в данный момент или успешно пролечились ранее. В настоящее время в России разработанная программа кардиоонко-реабилитации отсутствует [7].

ЦЕЛЬ

Целью настоящего обзора являлось изучение эффективности применения кардиотренировок для профилактики развития кардиотоксических осложнений противоопухолевой терапии и разработки рекомендаций по их практическому применению на основе анализа систематических обзоров и метаанализов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск проводился в базе данных PubMed, Scopus, Web of Science, PEDro по ключевым словам: «кардиоток-

сичность», «физические упражнения», «рак груди». Всего на октябрь 2024 г. было отобрано 126 источников, из которых 46 (36,5 %) составили систематические обзоры, 1 — Кокрановский обзор, 1 — Клинические рекомендации (американского общества клинической онкологии), а также 78 РКИ (61,9 %). Статьи были опубликованы за последние 15 лет, оцениваемое вмешательство состояло из программы упражнений; выборка должна была включать пациенток, проходящих лечение рака молочной железы (РМЖ) или завершивших его на момент вмешательства; результат вмешательства оценивался по наличию жалоб и клинических проявлений, параметрам оценки функции и/или структуры сердца, кардиореспираторной выносливости, пикового потребления кислорода (VO₂пик). Последний поиск осуществлялся 1 октября 2024 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящий обзор посвящен оценке эффективности применения физических упражнений для профилактики и уменьшения клинических проявлений кардиотоксичности противоопухолевой терапии на различных клинических этапах: во время применения лечения и после него.

Основные механизмы действия физических тренировок при применении кардиотоксичной противоопухолевой терапии

При проведении доклинических исследований эффективности применения данного метода Jones L. et al. в 2010 г. [8] обнаружили, что у экспериментальных животных при аэробных тренировках наблюдалось снижение продукции супероксидных анионов и повышение экспрессии антиоксидантных ферментов и, как следствие, предотвращение денатурации, ускорение восстановления внутриклеточных белков и снижение повреждающего воздействия активных форм кислорода.

Таблица 1. Оценка риска кардиотоксичности перед противоопухолевой терапией (Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е. и др., 2021)
Table 1. Assessment of the risk of cardiotoxicity before antitumor therapy (Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., et al., 2021)

Риск, связанный с планируемым препаратом / Risk associated with the planned drug	Риск, связанный спациентом / Risk associated with the patient
Высокий риск — 4 балла (антрациклины, циклофосфан, ифосфамид, герцептин) / High risk — 4 scores (anthracyclines, cyclophosphamide, ifosfamide, herceptin)	Каждый из факторов — 1 балл / Each of the factors — 1 score Кардиомегалия / Cardiomegaly Хроническая сердечная недостаточность / Chronic heart failure
Промежуточный риск — 2 балла (доцетаксел, пертузумаб, сунитиб, сорафениб) / Intermediate risk — 2 scores (docetaxel, pertuzumab, sunitinib, sorafenib)	Ишемическая болезнь сердца / Ischemic heart disease Артериальная гипертензия / Arterial hypertension Сахарный диабет / Артериальная гипертензия Лечение антрациклинами в анамнезе / History of anthracycline treatment
Низкий риск — 1 балл (бевацизумаб, дазатиниб, иматиниб, лапатиниб) / Low risk — 1 score (bevacizumab, dasatinib, imatinib, lapatinib)	Предшествующая или сочетанная лучевая терапия на грудную клетку / Prior or concurrent radiation therapy to the chest
Отсутствие риска — 0 баллов (этопозиб, ритуксимаб) / No risk — 0 scores (etopozib, rituximab)	Возраст старше 65 лет / Age over 65 Женский пол / Female gender
Суммарный уровень расчетного риска кардиотоксических осложнений определяется по сумме баллов: более 6 — очень высокий; 5–6 — очень высокий, 3–4 — промежуточный; 1–2 — низкий, 0 — очень низкий / The total level of estimated risk of cardiotoxic complications is determined by the sum of scores: more than 6 — very high; 5–6 — very high, 3–4 — intermediate; 1–2 — low, 0 — very low	

Физические упражнения не только предотвращают вызванное доксорубицином увеличение медиаторов апоптоза, но и короткая программа тренировок (21 день) снижает индекс апоптоза примерно в пять раз [9]. Lien C.Y. et al. в 2015 г. [10] показали, что физические упражнения ослабляет аутофагическую реакцию в сердце и опухолевых тканях у грызунов, а физические тренировки (ФТ) профилактуют вызванную доксорубицином кардиотоксичность, уменьшая его накопление в миокарде.

Кроме снижения гибели, упражнения могут значительно увеличить пролиферацию клеток-предшественников кардиомиоцитов. ФТ увеличивают образование GATA 4 — белка, участвующего в дифференцировке клеток сердца [11], что оптимизирует функцию саркоплазматического ретикула [12].

В исследовании Canale M.L. et al. в 2019 г. [13] было доказано, что физические упражнения у грызунов увеличивают доступность переносчиков кальция в саркоплазматическом ретикуле, улучшают сократимость миокарда и оказывают положительное влияние на эндотелиальную и митохондриальную функции. Также физические упражнения повышают общую выживаемость у крыс, получавших антрациклины. Из этих эффектов только снижение натрийуретического пептида было подтверждено после программы ФТ у женщин с РМЖ [14, 15].

Блокирование рецепторов HER2/neu через сложные метаболические пути увеличивает экспрессию белков, участвующих в ингибировании пролиферации клеток, что блокирует синтез GATA 4. Результатом является ухудшение фракции выброса левого желудочка, что приводит к сердечной недостаточности. Scott J.M. et al. в 2018 г. [16] обнаружили, что физические упражнения у экспериментальных животных вызывают повышенную экспрессию нейреголина, эндотелиального белка, который связывается с рецептором HER2/neu с конечным кардиопротекторным эффектом. Также аэробные упражнения снижают содержание ангиотензина, который ингибирует нейреголин [17].

Препараты с антиангиогенным действием нейтрализуют фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), что приводит к снижению васкуляризации опухоли и угнетению ее роста [18]. При этом на уровне сердечно-сосудистой системы происходит снижение доступности NO, что вызывает вазоконстрикцию, увеличивает периферическое сопротивление и артериальное давление. Также данные лекарственные средства блокируют пролиферацию клеток-предшественников и препятствуют дифференцировке кардиомиоцитов [19]. Физические упражнения через NO-опосредованное увеличение VEGF, высвобождение интерлейкина-6 и увеличение сигнального белка STAT3, активируемого цитокином и факторами роста, могут увеличить производство и мобилизацию клеток-предшественников. Конечным результатом защиты от ишемии и фармакологического повреждения является стимуляция роста и дифференцировки клеток миокарда [20].

Радиотерапия оказывает негативное влияние на сердечно-сосудистую систему, ускоряя развитие ишемической болезни сердца, нарушение проводимости, вызывая констриктивный перикардит, сосудистые

и клапанные повреждения [21]. Дополнительным негативным эффектом лучевой терапии является вегетативная дисфункция сердца, связанную с чрезмерной активацией симпатической нервной системы [22]. Основным проявлением вегетативного дисбаланса является увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), которое часто сопровождается ускорением проводимости атриовентрикулярного узла, увеличением сократимости и потребления кислорода. Кроме того, высокая ЧСС способствует развитию атеросклероза [23], что также является серьезным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. ЧСС в покое у женщин, получавших радиотерапию при РМЖ, в среднем на 7–16 ударов выше по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста [24]. Lee D.H. et al. в течение 5 лет наблюдали за 4876 женщинами с РМЖ (стадия I–III), было отмечено, что увеличение ЧСС на 10 ударов в минуту влечет за собой увеличение риска общей смертности (15 %), смертности от злокачественных новообразований (22 %) и рецидива онкологического заболевания (6 %) [25, 26]. При повышенном влиянии симпатической нервной системы высокоинтенсивные интервальные тренировки способны улучшить регуляцию сердечной деятельности [27]. В исследовании Тоуа Т. et al. в 2020 г. [28] было показано, что выполнение программы аэробных упражнений приводит к уменьшению ЧСС в покое у женщин с операбельным РМЖ, получающих неoadъювантную химиотерапию.

Влияние физических упражнений на функционирование и ограничения жизнедеятельности при раке молочной железы

В дальнейшем Scott J.M. et al. в 2018 г. [29] опубликовали данные систематического обзора, включающего 48 РКИ, в которых приняли участие 3632 пациента (средний возраст $55 \pm 7,5$ лет; 68 % женщин). Пациенты были распределены на две группы: исследуемая группа, где проводились ФТ и группа контроля, где осуществлялся обычный уход. Исследователи отметили, что при выполнении аэробных упражнений во время или после проведения противоопухолевого лечения у пациенток увеличивается кардиореспираторная выносливость и снижается ЧСС по сравнению с результатами контрольной группы. Также было установлено, что в долгосрочной перспективе повышение кардиореспираторной выносливости увеличивает общую выживаемость онкологических пациентов.

Naaktgeboren W.R. et al. в 2023 г. [30] проанализировали два РКИ, проведенных 8,5 лет назад, в исследуемые группы которых входили пациентки с РМЖ, выполняющие физические упражнения во время проведения противоопухолевого лечения, тогда как в контрольных группах пациентов они не проводились. Оценивались признаки структурных (нативный T1, внеклеточная объемная фракция (ECV)) и функциональных (фракция выброса левого желудочка и глобальная продольная деформация) нарушений миокарда, а также кардиореспираторная выносливость и уровень физической активности. Авторы установили, что в долгосрочной перспективе применение ФТ значительно способствует улучшению структурных параметров сердца.

В Кокрановском обзоре в 2016 г. была изучена эффективность применения ФТ по данным 32 РКИ с об-

щим количеством участников 2626 человек [31]. Этот обзор продемонстрировал, что физические упражнения во время адъювантного лечения РМЖ можно рассматривать как реабилитационное вмешательство, которое приводит к меньшей утомляемости, уменьшению депрессии, улучшению физической формы, когнитивных функций и качества жизни. Авторы сделали вывод, что применение аэробных и силовых упражнений показано пациентам, проходящим противоопухолевое лечение.

Чаулин А.М. и Дупляков Д.В. в 2022 г. [32] в своей работе отмечают неоднозначность данных о пользе физических нагрузок. По имеющимся данным, интенсивные и/или длительные физические нагрузки вызывают повреждение кардиомиоцитов у здоровых спортсменов. Авторы опасаются, что на фоне дополнительного токсического поражения миокарда и ослабления его функции даже умеренные физические нагрузки могут вызывать гибель кардиомиоцитов, и поэтому каждый пациент требует индивидуального подхода к составлению плана физической тренировки во время химиотерапии.

Оценка кардиопульмональной функции может иметь прогностическое значение у онкологических больных. При проведении противоопухолевой терапии у пациенток с РМЖ значение VO_2 пик на 27 % ниже среднестатистического значения у женщин того же возраста, и сопоставимо с таковым у здоровых женщин на 20–30 лет старше, причем у пациенток с метастатическим раком показатели VO_2 пик еще ниже. Повышение VO_2 пик является предиктором увеличения продолжительности жизни у пациенток с метастатическим раком [33]. ФТ могут стать стратегией для улучшения прогноза у этих пациентов. При назначении программы контролируемых ФТ с проведением упражнений три раза в неделю продолжительностью 15–45 минут с умеренной или высокой интенсивностью (40–80 % VO_2 пик) наблюдалось значительное увеличение максимального потребления кислорода (2,91 мл/кг/мин) по сравнению сего снижением в группе обычного ухода [33].

Toya T. et al. в 2020 г. [28] провели РКИ в небольшой группе пациентов с РМЖ, которые в течение 12 месяцев соблюдали средиземноморскую диету и выполняли физические упражнения. По результатам исследования было диагностировано улучшение VO_2 пик ($12,4 \pm 2,9$ до $14,3 \pm 3,3$ мл/кг/мин, $p < 0,001$), эндотелиальной функции сосудов (индекс реактивной гиперемии с $2,1 \pm 0,7$ до $2,5 \pm 0,8$, $p < 0,001$), а уменьшение вегетативной дисфункции сердца (измеренному по восстановлению ЧСС) значимо коррелировало с VO_2 пик ($r = 0,58$, $p = 0,002$).

Физические упражнения оказывали положительный эффект даже у пациентов с РМЖ в поздней стадии и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Scott J.M. et al. в 2018 г. [34] обнаружили, что при проведении 12-недельной программы ФТ у пациенток с метастатическим раком молочной железы наблюдалось значительное увеличение функциональной активности при небольшом увеличении VO_2 пик. Физические упражнения ослабили проявления кардиотоксичности антрациклинов, оцененную по изменениям глобальной продольной деформации миокарда левого желудочка [35].

Существует связь между интенсивностью тренировок и увеличением функциональных возможностей. Van Waart H. et al. в 2015 г. [36] показали в своем исследовании, что при проведении противоопухолевой терапии программа ФТ на выносливость средней и высокой интенсивности (два контролируемых сеанса по 30 мин, шкала Борга 12–16/20; и третий сеанс аэробных тренировок дома продолжительностью 30 мин) была более эффективна, чем домашняя программа низкой интенсивности (пять сеансов по 30 мин, Борг 12–14/20). Более того, при выполнении упражнений средней и высокой интенсивности снизились утомляемость, тошнота, рвота и болевые ощущения, увеличилась мышечная сила, отмечалось улучшение качества жизни и возвращение к прежней работе. Физические упражнения смягчили неблагоприятные метаболические эффекты химиотерапии и радиотерапии, увеличили уровень физической подготовки, мышечную массу, а также снизили артериальное давление и избыточный вес, уровень липидов и глюкозы в крови [37].

Особенности применения физических тренировок у пациенток с раком молочной железы

При наличии доказательств положительного влияния ФТ на состояние здоровья и качество жизни пациенток с РМЖ, получающих противоопухолевую терапию, необходимо определить время и частоту назначения упражнений, вид, продолжительность, интенсивность, а также контроль эффективности и безопасности их проведения. Особенности назначения физических упражнений в проанализированных исследованиях представлены в таблице 2.

Проанализированные программы ФТ имеют разные типы упражнений, интенсивность, продолжительность и частоту. При рассмотрении типа упражнений некоторые авторы [39, 42, 46, 48] предположили, что проведение аэробных упражнений может уменьшить выраженность симптомов, связанных с противоопухолевой терапией. В то же время другие исследования [40, 43, 44] показали, что контролируемые программы ФТ с сопротивлением средней и высокой интенсивности, силовые и аэробные упражнения были наиболее эффективны для повышения физической активности и выносливости у пациенток с РМЖ, находящихся на адъювантном лечении. Высокую эффективность применения показала выбранная авторами интенсивность аэробных нагрузок [38, 41, 42, 44–46, 49, 50] 55–70 % резерва ЧСС, силовых упражнений [30, 39, 40] по 8–12 повторений в 3 подходах с нагрузкой 40–60 % от 1РМ и оценке 12–14 баллов по шкале Борга от 6 до 20. В некоторых исследованиях для непрерывных тренировок на выносливость была выбрана интенсивность от умеренной до высокой [42, 46], или высокоинтенсивные интервальные тренировки, состоящие из серий интенсивных упражнений на выносливость, чередующиеся с периодами низких (минимальных) нагрузок [48]. Продолжительность ФТ составляла от 40 минут [45, 47] и 60 минут [30, 38, 45, 49, 50] до 90 минут [40, 42], также пациенткам давались рекомендации соблюдать не менее 150 минут умеренно-интенсивной физической активности в неделю [45]. Частота упражнений составляла для аэробных 2–3 раза в неделю [37, 40, 41, 45, 49], для силовых упражнений 2 раза в неделю [30, 40].

Таблица 2. Методологические характеристики проанализированных исследований
Table 2. Methodological characteristics of the analyzed studies

Авторы (год исследования) / design / Authors		Размер выборки / Sample size	Время вмешательства / количество сеансов / Intervention time/ number of sessions	Вмешательство / Intervention	
				Экспериментальная группа / Experimental group	Контрольная группа / Control group
Casla S. et al. [38] (2015) РКИ / RCT		81	3 месяца/24 / 3 months/24	Контролируемые аэробные и силовые упражнения высокой интенсивности: – 10 мин разминки (50–70 % резерва частоты сердечных сокращений (ЧСС)). – 25–30 мин аэробных упражнений (55–85 % резерва ЧСС). – 10–15 мин силовых упражнений (12–14 баллов по шкале Борга). – 10 мин заминки (растяжки). / Controlled aerobic and high-intensity strength training: – 10 min warm-up (50–70 % of heart rate reserve (HR)). – 25–30 min of aerobic exercise (55–85 % of HR reserve). – 10–15 min of strength exercises (12–14 points on the Borg scale). – 10 min of warm-up (stretching).	Стандартное лечение / Standard treatment
				Сочетание аэробных и силовых тренировок средней интенсивности: – Быстрая ходьба (на беговой дорожке или на улице) (150 мин/неделю) – 6 силовых упражнений, выполняемых по 8–12 повторений в трех подходах. / A combination of aerobic and moderate intensity strength training: – Brisk walking (on a treadmill or outdoors) (150 min/week) – 6 strength exercises performed for 8–12 repetitions in three approaches.	Аэробные упражнения, такие как езда на велозагмометре или быстрая ходьба. / Aerobic exercise such as riding a cycle ergometer or brisk walking.
Arem H. et al. [39] (2016) РКИ / RCT		83	12 месяцев/96 / 12 months/96	Контролируемые занятия продолжительностью 90 мин: – 10 мин разминка (упражнение на велозагмометре с легкой нагрузкой и упражнения на растяжку). – 40 мин силовая тренировка (5 упражнений; 2 серии по 8 повторений с нагрузкой 40–60 % от 1 репетиционного максимума (1RM)). – 30 мин аэробная тренировка (упражнение на велозагмометре с частотой 70–80 % от расчетной максимальной ЧСС). – 10 мин заминка (упражнение на велозагмометре сочень легкой нагрузкой и упражнения на растяжку). / Supervised sessions of 90 min: – 10 min warm-up (light ergometer exercise and stretching exercises). – 40 min strength training (5 exercises; 2 sets of 8 repetitions at 40–60 % of 1 rep max (1RM)). – 30 min aerobic training (bicycle ergometer exercise at 70–80 % of the calculated maximum HR). – 10 min warm-up (very light ergometer exercise and stretching exercises).	Стандартное лечение / Standard treatment
				Контролируемые занятия продолжительностью 90 мин: – 10 мин разминка (упражнение на велозагмометре с легкой нагрузкой и упражнения на растяжку). – 40 мин силовая тренировка (5 упражнений; 2 серии по 8 повторений с нагрузкой 40–60 % от 1 репетиционного максимума (1RM)). – 30 мин аэробная тренировка (упражнение на велозагмометре с частотой 70–80 % от расчетной максимальной ЧСС). – 10 мин заминка (упражнение на велозагмометре сочень легкой нагрузкой и упражнения на растяжку). / Supervised sessions of 90 min: – 10 min warm-up (light ergometer exercise and stretching exercises). – 40 min strength training (5 exercises; 2 sets of 8 repetitions at 40–60 % of 1 rep max (1RM)). – 30 min aerobic training (bicycle ergometer exercise at 70–80 % of the calculated maximum HR). – 10 min warm-up (very light ergometer exercise and stretching exercises).	Стандартное лечение / Standard treatment
De Luca V. et al. [40] (2016) РКИ / RCT		20	6 месяцев/24 / 6 months/24	Контролируемые занятия продолжительностью 90 мин: – 10 мин разминка (упражнение на велозагмометре с легкой нагрузкой и упражнения на растяжку). – 40 мин силовая тренировка (5 упражнений; 2 серии по 8 повторений с нагрузкой 40–60 % от 1 репетиционного максимума (1RM)). – 30 мин аэробная тренировка (упражнение на велозагмометре с частотой 70–80 % от расчетной максимальной ЧСС). – 10 мин заминка (упражнение на велозагмометре сочень легкой нагрузкой и упражнения на растяжку). / Supervised sessions of 90 min: – 10 min warm-up (light ergometer exercise and stretching exercises). – 40 min strength training (5 exercises; 2 sets of 8 repetitions at 40–60 % of 1 rep max (1RM)). – 30 min aerobic training (bicycle ergometer exercise at 70–80 % of the calculated maximum HR). – 10 min warm-up (very light ergometer exercise and stretching exercises).	Стандартное лечение / Standard treatment
				Контролируемые занятия продолжительностью 90 мин: – 10 мин разминка (упражнение на велозагмометре с легкой нагрузкой и упражнения на растяжку). – 40 мин силовая тренировка (5 упражнений; 2 серии по 8 повторений с нагрузкой 40–60 % от 1 репетиционного максимума (1RM)). – 30 мин аэробная тренировка (упражнение на велозагмометре с частотой 70–80 % от расчетной максимальной ЧСС). – 10 мин заминка (упражнение на велозагмометре сочень легкой нагрузкой и упражнения на растяжку). / Supervised sessions of 90 min: – 10 min warm-up (light ergometer exercise and stretching exercises). – 40 min strength training (5 exercises; 2 sets of 8 repetitions at 40–60 % of 1 rep max (1RM)). – 30 min aerobic training (bicycle ergometer exercise at 70–80 % of the calculated maximum HR). – 10 min warm-up (very light ergometer exercise and stretching exercises).	Стандартное лечение / Standard treatment

Продолжение таблицы 2 / Table 2 Continued

Авторы (год исследования)/ дизайн / Authors (year of study)/design	Размер выборки / Sample size	Время вмешательства/ количество сеансов / Intervention time/ number of sessions	Вмешательство / Intervention	Контрольная группа / Control group
Giallauria F. et al [41] (2016) РКИ / RCT	51	12 месяцев/ 72 / 12 months / 72	Программа тренировок и питания: – 5 мин разминки. – 30 мин езды на велосипеде или беговой дорожке (60–70 % максимальной ЧСС). – 5 мин заминки. / Exercise and nutrition program: – 5 min warm-up. – 30 min of cycling or treadmill (60–70 % of maximum HR). – 5 min warm-up.	Стандартное лечение / Standard treatment
Kirkham A.A. et al. [42] (2019) КТ / CT	68	Во время лечения: 5 месяцев После лечения: 2,5 месяца / During treatment: 5 months After treatment: 2.5 months	Во время лечения сеансы продолжительностью 20–30 мин: – Умеренно-высокоинтенсивные аэробные: 50–75 % максимальной ЧСС/1RM). – Упражнения на сопротивление. После лечения: – Аэробные интервалы (4 × [4 мин при 75–85 % + 4 мин при 40–65 % максимальной ЧСС]). – Упражнения с постоянной интенсивностью / During treatment, sessions lasting 20–30 min: – Moderate-high-intensity aerobic: 50–75 % of maximum HR/1RM). – Resistance exercises. Post-treatment: – Aerobic intervals (4 × [4 min at 75–85 % + 4 min at 40–65 % of max HR]). – Exercise at a constant intensity.	–
Foulkes S.J. et al. [43] (2019) КТ / CT	28	3 месяца/24 под наблюдением +12 без наблюдения / 3 months/24 supervised +12 unsupervised	Контролируемые сеансы: – 30 мин аэробных тренировок. – 30 мин силовых тренировок. Участникам также было предписано одно неконтролируемое 30–60-минутное домашнее аэробное занятие в неделю. / Supervised sessions: – 30 min aerobic workouts. – 30 min of strength training. Participants were also prescribed one unsupervised 30–60 min home aerobic exercise session per week.	Стандартное лечение / Standard treatment
Huang H.P. et al. [44] (2019) РКИ / RCT	159	3 месяца/24 / 3 months/24	Программа тренировок по ходьбе в домашних условиях: сеансы аэробных упражнений продолжительностью 30 минут в сочетании с сеансами ходьбы на открытом воздухе продолжительностью 15–60 минут (50–60 % от максимальной ЧСС). / Home walking training program: aerobic exercise sessions of 30 minutes combined with outdoor walking sessions of 15–60 minutes (50–60 % of maximum HR).	Стандартное лечение / Standard treatment

Продолжение таблицы 2 / Table 2 Continued

Авторы (год исследования)/ дизайн / Authors (year of study)/design	Размер выборки / Sample size	Время вмешательства/ количество сеансов / Intervention time/ number of sessions	Экспериментальная группа / Experimental group	Вмешательство / Intervention	Контрольная группа / Control group
Jones L.M. et al. [45] (2020) КТ / CT	51	3 месяца/24 / 3 months/24		Сеансы продолжительностью 60 мин: – 5 мин разминки. – 45 мин круговой тренировки: аэробная (интенсивность выбирается самостоятельно) + выносливость (60 % максимальной сопротивляемости). – 10 мин заминки. / Sessions are 60 min: – 5 min warm-up. – 45 min circuit training: aerobic (intensity selected by yourself) + endurance (60 % of maximum resistance). – 10 min warm-up.	Не описано / Not described
Kirkham A.A. et al. [46] (2020) КТ / CT	37	Не описано / 3 сеанса в неделю во время лечения / Not described / 3 sessions per week during treatment		Сеансы продолжительностью 20–40 мин: – Аэробные упражнения на беговой дорожке, эллиптическом тренажере или велоэргометре при 50–75 % от прогнозируемого по возрасту резерва ЧСС с увеличением нагрузки каждые 1–2 недели по мере переносимости. – Упражнения средней интенсивности на сопротивление. / Sessions lasting 20–40 min: – Aerobic exercise on a treadmill, elliptical trainer, or cycle ergometer at 50–75 % of age-predicted HR reserve with increasing load every 1–2 weeks as tolerated. – Moderate-intensity resistance exercise.	Стандартное лечение / Standard treatment
Upshaw J.N. et al. [47] (2020) КИ / CS	603	1–1,5 месяца / 1–1.5 months		Суммарный балл умеренно-интенсивной физической активности 24 MET или выше, что приблизительно соответствует рекомендации не менее 150 минут умеренно-интенсивной физической активности в неделю / A cumulative moderate-intensity physical activity score of 24 MET or higher, which approximates the recommendation of at least 150 minutes of moderate-intensity physical activity per week.	–
Toohey K. et al. [48] (2020) РКИ / RCT	16	3 месяца/36 / 3 months/36		Сеансы продолжительностью 40 мин: – Непрерывная аэробная тренировка на велоэргометре в течение 20 мин: 15 мин из них на 55–65 % от максимальной мощности. – Высокоинтенсивная интервальная тренировка: семь 30-секундных интервалов (на столько интенсивно, насколько они могли) с 2 минутами активного восстановления между каждым / Sessions lasting 40 min: – Continuous aerobic training on a cycle ergometer for 20 min: 15 min of which at 55–65 % of maximum power. – High-intensity interval training: seven 30-second intervals (as intense as they could be) with 2 min of active recovery between each.	Стандартное лечение / Standard treatment

Авторы (год исследования)/ дизайн / Authors (year of study)/design	Размер выборки / Sample size	Время вмешательства/ количество сеансов / Intervention time/ number of sessions	Вмешательство / Intervention		Контрольная группа / Control group
			Экспериментальная группа / Experimental group		
Chung W.P. et al. [49] (2022) РКИ / RCT	32	3 месяца/24 / 3 months/24	Контролируемые сеансы: – 40 мин аэробных упражнений при 50 % резерва ЧСС.. – 15 мин упражнений с отягощениями при номинальной воспринимаемой нагрузке 13–14 баллов по шкале Борга (10–20 повторений, 2–3 подхода). – 5 мин тренировок гибкости / Controlled sessions: – 40 min of aerobic exercise at 50 % HR reserve. – 15 min of weight-bearing exercise at a nominal perceived exertion of 13–14 points on the Borg scale (10–20 repetitions, 2–3 approaches). – 5 min of flexibility training.		Стандартное лечение / Standard treatment
Natalucci V. et al. [50] (2023) РКИ / RCT	30	3 месяца / 24 сеанса с дистанционным наблюдением + 12 сеансов с наблюдением на месте / 3 months / 24 sessions with remote supervision + 12 sessions with on-site supervision	Образовательное консультирование по образу жизни (питание и физические упражнения): в течение 15 дней до начала фазы вмешательства были организованы мотивационные интервью, структурированные во встречи продолжительностью около одного часа. Аэробные тренировки от 40 % до 70 % резерва ЧСС по интенсивности и продолжительности от 20 до 60 мин / Lifestyle educational counseling (nutrition and exercise): motivational interviews structured into meetings of about one hour duration were organized during the 15 days prior to the intervention phase. Аэробная тренировка: интервальная тренировка с ЧСС на уровне (3 × 2 мин с увеличением до 2 × 7 мин) или ниже (3 × 4 мин с уменьшением до 1 × 7 мин) порога вентилиции легких.		Образовательное консультирование по образу жизни (питание и физические упражнения) / Educational counseling on lifestyle (nutrition and exercise)
Naaktgeboren W.R. et al. [30] (2023) РКИ / RCT	185	5 месяцев / 5 months	60-минутные занятия включали разминку (5 мин), аэробную и силовую тренировку мышц (по 25 мин каждая) и заминку (5 мин). Аэробная тренировка: интервальная тренировка с ЧСС на уровне (3 × 2 мин с увеличением до 2 × 7 мин) или ниже (3 × 4 мин с уменьшением до 1 × 7 мин) порога вентилиции легких. Мышечная сила: от 2 × 10 повторений (65 % 1 RM) до 1 × 10 повторений (75 % 1 RM) и 1 × 20 повторений (45 % 1 RM) / The 60-min sessions included a warm-up (5 min), aerobic and muscle strength training (25 min each), and a warm-down (5 min). Аэробная тренировка: интервальная тренировка с ЧСС на уровне (3 × 2 мин с увеличением до 1 × 7 мин) вентилиционного порога. Мышечная сила: от 2 × 10 повторений (65 % 1 RM) до 1 × 10 повторений (75 % 1 RM) и 1 × 20 повторений (45 % 1 RM) / The 60-min sessions included a warm-up (5 min), aerobic and muscle strength training (25 min each), and a warm-down (5 min). Аэробная тренировка: интервальная тренировка с ЧСС на уровне (3 × 2 мин с увеличением до 1 × 7 мин) вентилиционного порога. Мышечная сила: от 2 × 10 повторений (65 % 1 RM) до 1 × 10 повторений (75 % 1 RM) и 1 × 20 повторений (45 % 1 RM).		Стандартное лечение / Standard treatment

Примечание: РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, КТ — контролируемое исследование, КИ — когортное исследование.

Note: RCT — randomized controlled trial, CT — controlled trial, CS — cohort study.

Некоторые исследования изучали программы упражнений во время [38, 40–42] или после адъювантной терапии РМЖ [38, 41, 43, 49]. Недавно проведенное Vincent F. et al. в 2020 г. [51] РКИ показало, что программа ФТ, проводимая во время противоопухолевой терапии и после нее способствует повышению и поддержанию мышечной силы и VO_2 пик, а также поддерживает приверженность пациентов к продолжению ФТ.

Проведенный Bullard T. et al. в 2019 г. метаанализ [52] оценил показатели соблюдения рекомендаций по аэробной физической активности среди людей с хроническими заболеваниями (сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями и сахарным диабетом) ($n = 3721$). Авторы сообщили о среднем показателе выполнения рекомендаций по физической активности 77 % (95 %, ДИ = 0,68 – 0,84), независимо от имеющегося заболевания. Показатели соблюдения рекомендаций для программ ФТ на клинической базе и амбулаторно не различались (74 % (95 % ДИ, 0,65–0,82) и 80 % (95 % ДИ, 0,65–0,91) соответственно). Эти данные подтверждают гипотезу о том, что люди с хроническими заболеваниями способны длительно поддерживать рекомендованную физическую активность. Более того, программы физических упражнений, особенно под наблюдением, улучшают качество жизни и физическую активность у онкологических больных с различными социально-демографическими и клиническими характеристиками во время и после лечения, причем с большей пользой для пациентов с высокой утомляемостью и низкой физической активностью [53].

Применение модели кардиореабилитации при токсических проявлениях противоопухолевой терапии

Программа реабилитации, основанная на контролируемых физических упражнениях, показала свою эффективность у онкологических больных, проходящих противоопухолевое лечение. Dittus K.L. et al. в 2015 г. [54] были первыми, кто предложил использовать модель кардиореабилитации с небольшими изменениями для пациентов онкологического профиля. Основные компоненты программы кардиореабилитации возможно использовать для профилактики и уменьшения проявлений кардиотоксических осложнений противоопухолевой терапии. Это программы упражнений (аэробные, силовые) для повышения функциональной активности, психологическая поддержка для снижения стресса, отказ от курения, а также рекомендации пациентам по здоровому питанию, особенно когда есть сопутствующие саркопения и кахексия. При наличии метаболических нарушений, вызванных химиотерапией, необходимо контролировать липидный профиль, проводить оценку мышечной и жировой массы. Средиземноморская диета, рекомендуемая пациентам при сердечно-сосудистых заболеваниях, в течение 3 месяцев также снижает окислительный стресс, воспалительные цитокины и имеет низкий диетический воспалительный индекс, что при злокачественных новообразованиях имеет ключевое значение [55]. Мультимодальное вмешательство у онкологических пациентов (физические упражнения, диета и другие компоненты кардиореабилитации), может иметь решающее значение для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваемости и смертности.

Ограничения применения физических упражнений у пациентов онкологического профиля

Назначение программы ФТ у онкологических пациентов имеют свои ограничения. При проведении эргометрических стресс-тестов следует избегать использование прогнозируемой по возрасту ЧСС из-за риска перетренированности — функциональные возможности пациента с раком молочной железы сопоставимы с функциональными возможностями здорового человека на 20–30 лет старше [33]. При выборе типа тренировки необходимо учитывать причину снижения толерантности к физической нагрузке. Если сниженная переносимость физических нагрузок связана со снижением фракции выброса левого желудочка, то наиболее эффективны будут аэробные тренировки. В случае нарушения периферического кровообращения (снижение плотности капилляров) подходящим методом является сочетание силовой и аэробной тренировки. Выбор интервальной тренировки позволит быстро восстановить физическую форму, особенно если у пациента есть сопутствующие заболевания (сахарный диабет, дислипидемия и артериальная гипертензия) [56]. Увеличение физической нагрузки, по данным Witlox L. et al. в 2018 г. [57] усиливает защитный эффект ФТ, но существует уровень физической активности, ниже которого влияние на смертность и рецидив злокачественного новообразования уменьшается. Поэтому целью является сохранить оптимальную интенсивность и продолжительность ФТ при адекватном времени адаптации и восстановления.

Противопоказания к ФТ [58] у онкологических пациентов во многом схожи с противопоказаниями к кардиореабилитации. Абсолютными противопоказаниями являются стенокардия напряжения III и IV функционального класса, сатурация O_2 в покое < 88 %, головокружение, систолическое артериальное давление > 200 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление > 110 мм рт. ст. и ЧСС в покое больше 120 ударов в минуту после двух измерений с интервалом в пять минут. Другие факторы зависят от состояния пациента: низкий уровень гемоглобина (< 80 г/л), тромбоцитов ($< 100 \times 10^9$ /л) является противопоказанием к упражнениям с умеренно-высокой интенсивностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для профилактики развития кардиотоксических осложнений противоопухолевой терапии должны применяться программы ФТ, разработанные по принципам кардиореабилитации, эффективность которых доказана в многочисленных РКИ, систематических обзорах и метаанализах, проведенных за последние десятилетия. Наибольшую эффективность в проанализированных исследованиях показали программы физических упражнений, проводимые во время противоопухолевой терапии. Для успешного применения физических упражнений особенности пациентов онкологического профиля необходимо учитывать при планировании программы ФТ.

Для создания оптимальной программы реабилитации у онкологических пациентов требуется проведение дополнительных РКИ, так как у пациентов изначально имеется разный уровень физической подготовки, переносимость противоопухолевой терапии и потребности в физической нагрузке.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Блинова Ксения Александровна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии, Ивановский государственный медицинский университет.

E-mail: xenny7@yandex.ru, adm@ivgmu.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2896-8764>

Мишина Ирина Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии, кардиологии и общей врачебной практики, Ивановский государственный медицинский университет; первый заместитель директора, Санкт-Петербургский государственный университет.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7659-8008>

Иванова Галина Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3180-5525>

Березина Елена Владимировна, доктор технических наук, профессор, заведующая кафедрой физики, химии и математики, Ивановский государственный медицинский университет.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6958-0619>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: Блинова К.А. — обеспечение материалов для исследования, анализ данных, написание черновика рукописи; Мишина И.Е. — анализ данных, проверка и редактирование рукописи, руководство проектом; Иванова Г.Е. — проверка и редактирование рукописи, руководство проектом; Березина Е.В. — анализ данных, проверка и редактирование рукописи.

Источники финансирования. Данное исследование не было поддержано никакими внешними источниками финансирования.

Конфликт интересов. Иванова Г.Е. — член редакционного совета журнала «Вестник восстановительной медицины». Остальные авторы декларируют отсутствие других явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Доступ к данным. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по обоснованному запросу у корреспондирующего автора.

ADDITIONAL INFORMATION

Ksenia A. Blinova, Ph.D. (Med.), Assistant Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy, Ivanovo State Medical University

E-mail: xenny7@yandex.ru, adm@ivgmu.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2896-8764>

Irina E. Mishina, D.Sc. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy, Cardiology and General Medical Practice, Ivanovo State Medical University; First Deputy Director, St Petersburg University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7659-8008>

Galina E. Ivanova, D.Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3180-5525>

Elena V. Berezina, D.Sc. (Tech.), Professor, Head of the Department of Physics, Chemistry and Mathematics, Ivanovo State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6958-0619>

Author contribution. All authors confirm the compliance of their authorship, according to international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication). Special contributions: Blinova K.A. — resources, formal analysis, writing — original draft; Mishina I.E. — formal analysis, writing — review & editing, supervision; Ivanova G.E. — writing — review & editing, supervision; Berezina E.V. — formal analysis, writing — review & editing.

Funding. This study was not supported by any external funding sources.

Disclosure. Ivanova G.E. — Member of the Editorial Council of Bulletin of Rehabilitation Medicine Journal. Other authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Data Access Statement. The data that support the findings of this study are available on reasonable request from the corresponding author.

Список литературы / References

1. Masters G.A., Krilov L., Bailey H.H., et al. Clinical cancer advances 2015: annual report on progress against cancer from the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33(7): 786–809. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.59.9746>
2. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *European heart journal*. 2013; 34(15): 1102–1111. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs181>
3. Gon Y., Zha L., Sasaki T., Morishima T., et al. Heart Disease Mortality in Cancer Survivors: A Population-Based Study in Japan. *Journal of the American Heart Association*. 2023; 12(23): e029967. <https://doi.org/10.1161/jaha.123.029967>
4. Jacobs J.E., L'Hoyes W., Lauwens L., et al. Mortality and major adverse cardiac events in patients with breast cancer receiving radiotherapy: the first decade. *Journal of the American Heart Association*. 2023; 12(8): e027855. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.027855>
5. Ewer M.S., Suter T.M. Diagnostic aspects of cardiovascular toxicity of antitumor drugs. *Cardiotoxicity of Non-Cardiovascular Drugs*. 2010: 201–221. <https://doi.org/10.1002/9780470660379.ch6>
6. Valiyaveetil D., Joseph D., Malik M. Cardiotoxicity in breast cancer treatment: Causes and mitigation. *Cancer Treatment and Research Communications*. 2023; 37: 100760. <https://doi.org/10.1016/j.ctarc.2023.100760>
7. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 9: 152–233. [Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., et al. Consensus opinion of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiovascular toxicity of antitumor therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 9: 152–233 (In Russ.)]

8. Jones L., Dolinsky V., Haykowsky M., et al. Effects of aerobic training to improve cardiovascular function and prevent cardiac remodeling after cytotoxic therapy in early breast cancer. *Cancer Research*. 2011; 71(8 Suppl.): 5024-5024. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.am.2011-5024>
9. Wu L., Wang L., Du Y., et al. Mitochondrial quality control mechanisms as therapeutic targets in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Trends in pharmacological sciences*. 2023; 44(1): 34–49. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2022.10.003>
10. Lien C.Y., Jensen B.T., Hydock D.S., Hayward R. Short-term exercise training attenuates acute doxorubicin cardiotoxicity. *Journal of physiology and biochemistry*. 2015; 71: 669–678. <https://doi.org/10.1007/s13105-015-0432-x>
11. Werner C., Hanhoun M., Widmann T., et al. Effects of physical exercise on myocardial telomere-regulating proteins, survival pathways, and apoptosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 52(6): 470–482. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.04.034>
12. Boström P., Mann N., Wu J., et al. C/EBPβ controls exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. *Cell*. 2010; 143(7): 1072–1083. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.11.036>
13. Canale M.L., Camerini A., Huqi A., et al. Cardiovascular risk factors and timing of anthracyclines and trastuzumab cardiac toxicity. *Anticancer Research*. 2019; 39(10): 5741–5745. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13775>
14. Dimauro I., Grazioli E., Antinozzi C., et al. Estrogen-Receptor-Positive Breast Cancer in Postmenopausal Women: The Role of Body Composition and Physical Exercise. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(18): 9834. <https://doi.org/10.3390/ijerph18189834>
15. Kavazis A.N., Smuder A.J., Min K., et al. Short-term exercise training protects against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial damage independent of HSP72. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2010; 299(5): H1515–H1524. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00585.2010>
16. Scott J.M., Lakoski S., Mackey J.R., et al. The potential role of aerobic exercise to modulate cardiotoxicity of molecularly targeted cancer therapeutics. *The oncologist*. 2013; 18(2): 221–231. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0226>
17. Lebrasseur N.K., Coté G.M., Miller T.A., et al. Regulation of neuregulin/ErbB signaling by contractile activity in skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2003; 284(5): C1149–C1155. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00487.2002>
18. Haykowsky M.J., Mackey J.R., Thompson R.B., et al. Adjuvant trastuzumab induces ventricular remodeling despite aerobic exercise training. *Clinical cancer research*. 2009; 15(15): 4963–4967. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-09-0628>
19. Kolibaba K.S., Druker B.J. Protein tyrosine kinases and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 1997; 1333(3): F217–F248. [https://doi.org/10.1016/s0304-419x\(97\)00022-x](https://doi.org/10.1016/s0304-419x(97)00022-x)
20. Lin J., Wu H., Tarr P.T., et al. Transcriptional co-activator PGC-1α drives the formation of slow-twitch muscle fibres. *Nature*. 2002; 418(6899): 797–801. <https://doi.org/10.1038/nature00904>
21. Patnaik J.L., Byers T., DiGuseppi C., et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Research*. 2011; 13: 1–9. <https://doi.org/10.1186/bcr2901>
22. Kunisada K., Negoro S., Tone E., et al. Signal transducer and activator of transcription 3 in the heart transduces not only a hypertrophic signal but a protective signal against doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000; 97(1): 315–319. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.1.315>
23. Lechner K., von Schacky C., McKenzie A.L., et al. Lifestyle factors and high-risk atherosclerosis: Pathways and mechanisms beyond traditional risk factors. *European journal of preventive cardiology*. 2020; 27(4): 394–406. <https://doi.org/10.1177/2047487319869400>
24. Groarke J.D., Tanguturi V.K., Hainer J., et al. Abnormal exercise response in long-term survivors of Hodgkin lymphoma treated with thoracic irradiation: evidence of cardiac autonomic dysfunction and impact on outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015; 65(6): 573–583. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2014.06.052>
25. Scott J.M., Jones L.W., Hornsby W.E., et al. Cancer therapy-induced autonomic dysfunction in early breast cancer: implications for aerobic exercise training. *International journal of cardiology*. 2014; 171(2): e50. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.11.113>
26. Lee D.H., Park S., Lim S.M., et al. Resting heart rate as a prognostic factor for mortality in patients with breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2016; 159: 375–384. <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3938-1>
27. Удалов Ю.Д., Белова Л.А., Машин В.В. и др. Поражение вегетативной нервной системы у больных раком молочной железы. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2021; (4): 73–88. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2021-4-73-88> [Udalov Yu.D., Belova L.A., Mashin V.V., et al. Autonomic nervous system dysfunction in breast cancer patients. *Ulyanovsk Medical and Biological Journal*. 2021; (4): 73–88. <https://doi.org/10.34014/2227-1848-2021-4-73-88> (In Russ.).]
28. Toya T., Sara J.D., Corban M.T., Taher R., et al. Assessment of peripheral endothelial function predicts future risk of solid-tumor cancer. *European journal of preventive cardiology*. 2020; 27(6): 608–618. <https://doi.org/10.1177/2047487319884246>
29. Scott J.M., Zabor E.C., Schwitzer E., Koelwyn G.J., et al. Efficacy of exercise therapy on cardiorespiratory fitness in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36(22): 2297–2305. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.77.5809>
30. Naaktgeboren W.R., Stuiver M.M., Van Harten W.H., et al. Effects of exercise during chemotherapy for breast cancer on long-term cardiovascular toxicity. *Open Heart*. 2023; 10(2): e002464. <https://doi.org/10.1136/openhrt.2023-002464>
31. Furmaniak A.C., Menig M., Markes M.H. Exercise for women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016; 9(9): CD005001. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd005001.pub3>
32. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Кардиопротективные стратегии при доксорубин-индуцированной кардиотоксичности: настоящее и перспективы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2022; 18(1): 103–112. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-02-11> [Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Cardioprotective Strategies for Doxorubicin-induced Cardiotoxicity: Present and Future. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022; 18(1): 103–112. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-02-11> (In Russ.).]
33. Jones L.W., Courneya K.S., Mackey J.R., et al. Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer survivorship continuum. *Journal of clinical oncology*. 2012; 30(20): 2530–2537. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.39.9014>
34. Scott J.M., Iyengar N.M., Nilsen T.S., et al. Feasibility, safety, and efficacy of aerobic training in pretreated patients with metastatic breast cancer: a randomized controlled trial. *Cancer*. 2018; 124(12): 2552–2560. <https://doi.org/10.1002/cncr.31368>
35. Howden E.J., Bigaran A., Beaudry R., et al. Exercise as a diagnostic and therapeutic tool for the prevention of cardiovascular dysfunction in breast cancer patients. *European journal of preventive cardiology*. 2019; 26(3): 305–315. <https://doi.org/10.1177/2047487318811181>
36. Van Waart H., Stuiver M.M., van Harten W.H., et al. Effect of low-intensity physical activity and moderate-to high-intensity physical exercise during adjuvant chemotherapy on physical fitness, fatigue, and chemotherapy completion rates: results of the PACES randomized clinical trial. *Journal of clinical oncology*. 2015; 33(17): 1918–1927. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.59.1081>
37. Hornsby W.E., Douglas P.S., West M.J., et al. Safety and efficacy of aerobic training in operable breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a phase II randomized trial. *Acta oncologica*. 2014; 53(1): 65–74. <https://doi.org/10.3109/0284186x.2013.781673>
38. Casla S., López-Tarruella S., Jerez Y., et al. Supervised physical exercise improves VO 2max, quality of life, and health in early stage breast cancer patients: a randomized controlled trial. *Breast cancer research and treatment*. 2015; 153: 371–382. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3541-x>

39. Arem H., Sorkin M., Cartmel B., et al. Exercise adherence in a randomized trial of exercise on aromatase inhibitor arthralgias in breast cancer survivors: the Hormones and Physical Exercise (HOPE) study. *Journal of Cancer Survivorship*. 2016; 10: 654–662. <https://doi.org/10.1007/s11764-015-0511-6>

40. De Luca V., Minganti C., Borriore P., et al. Effects of concurrent aerobic and strength training on breast cancer survivors: a pilot study. *Public health*; 136: 126–132. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2016.03.028>

41. Giallauria F., Vitelli A., Maresca L., et al. Exercise training improves cardiopulmonary and endothelial function in women with breast cancer: findings from the Diana-5 dietary intervention study. *Internal and emergency medicine*. 2016; 11: 183–189. <https://doi.org/10.1007/s11739-015-1259-8>

42. Kirkham A.A., Lloyd M.G., Claydon V.E., et al. A longitudinal study of the association of clinical indices of cardiovascular autonomic function with breast cancer treatment and exercise training. *The oncologist*. 2019; 24(2): 273–284. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0049>

43. Foulkes S.J., Howden E.J., Bigaran A., et al. Persistent impairment in cardiopulmonary fitness after breast cancer chemotherapy. 2019. <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000001970>

44. Huang H.P., Wen F.H., Yang T.Y., et al. The effect of a 12-week home-based walking program on reducing fatigue in women with breast cancer undergoing chemotherapy: a randomized controlled study. *International journal of nursing studies*. 2019; 99: 103376. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2019.06.007>

45. Jones L.M., Stoner L., Baldi J.C., McLaren B. Circuit resistance training and cardiovascular health in breast cancer survivors. *European Journal of cancer care*. 2020; 29(4): e13231. <https://doi.org/10.1111/ecc.13231>

46. Kirkham A.A., Virani S.A., Bland K.A., et al. Exercise training affects hemodynamics not cardiac function during anthracycline-based chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2020; 184: 75–85. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05824-x>

47. Upshaw J.N., Hubbard R.A., Hu J., et al. Physical activity during and after breast cancer therapy and associations of baseline physical activity with changes in cardiac function by echocardiography. *Cancer medicine*. 2020; 9(17): 6122–6131. <https://doi.org/10.1002/cam4.3277>

48. Toohey K., Pumpa K., McKune A., et al. The impact of high-intensity interval training exercise on breast cancer survivors: a pilot study to explore fitness, cardiac regulation and biomarkers of stress systems. *BMC cancer*. 2020; 20: 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07295-1>

49. Chung W.P., Yang H.L., Hsu Y.T., et al. Real-time exercise reduces impaired cardiac function in breast cancer patients undergoing chemotherapy: a randomized controlled trial. *Annals of physical and rehabilitation medicine*. 2022; 65(2): 101485. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2021.101485>

50. Natalucci V., Marini C.F., Lucertini F., et al. Effect of a lifestyle intervention program's on breast cancer survivors' cardiometabolic health: Two-year follow-up. *Heliyon*. 2023; 9(11). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21761>

51. Vincent F., Deluche E., Bonis J., et al. Home-based physical activity in breast cancer patients and cardiorespiratory fitness: during and/or after chemotherapy? A three-arm randomized controlled trial (APAC). 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-33269/v1>

52. Bullard T., Ji M., An R., et al. A systematic review and meta-analysis of adherence to physical activity interventions among three chronic conditions: cancer, cardiovascular disease, and diabetes. *BMC public health*. 2019; 19: 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6877-z>

53. Buffart L.M., Kalter J., Sweegers M.G., et al. Effects and moderators of exercise on quality of life and physical function in patients with cancer: an individual patient data meta-analysis of 34 RCTs. *Cancer treatment reviews*. 2017; 52: 91–104. https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.7_suppl.104

54. Dittus K.L., Lakoski S.G., Savage P.D., et al. Exercise-based oncology rehabilitation: leveraging the cardiac rehabilitation model. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*. 2015; 35(2): 130–139. <https://doi.org/10.1097/hcr.0000000000000091>

55. Toledo E., Salas-Salvadó J., Donat-Vargas C., et al. Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the PREDIMED trial: a randomized clinical trial. *JAMA internal medicine*. 2015; 175(11): 1752–1760. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.4838>

56. Pituskin E., Foulkes S. J., Cox-Kennett N., et al. Cardio-oncology and cancer rehabilitation: is an integrated approach possible? *Canadian Journal of Cardiology*. 2023; 39(11): S315–S322. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2023.09.024>

57. Witlox L., Hiensch A. E., Velthuis M. J., et al. Four-year effects of exercise on fatigue and physical activity in patients with cancer. *BMC medicine*. 2018; 16: 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1075-x>

58. D'Ascenzi F., Anselmi F., Fiorentini C., et al. The benefits of exercise in cancer patients and the criteria for exercise prescription in cardio-oncology. *European journal of preventive cardiology*. 2021; 28(7): 725–735. <https://doi.org/10.1177/2047487319874900>