Кардиологический вестник
2022, Т. 17, №4, с. 16–23
https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704116

Russian Cardiology Bulletin
2022, Vol. 17, No. 4, pp. 16–23
https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704116

Роль физических нагрузок в реабилитации больных раком молочной железы

© И.В. БАРИНОВА, М.В. ВИЦЕНЯ, Ф.Т. АГЕЕВ, Н.В. ПОГОСОВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

У больных раком молочной железы (РМЖ), получающих многокомпонентную противоопухолевую терапию, повышен риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Перспективным подходом снижения сердечно-сосудистого риска (ССР) у данной категории пациентов является участие в программах кардиореабилитации, основанных на регулярных физических тренировках. Как и в общей популяции, консультирование больных РМЖ по физической активности и физическим нагрузкам (ФН) не находит широкого применения в реальной клинической практике и вызывает сложности у специалистов системы здравоохранения, вероятно, в связи с недостаточной информированностью врачей о значимости ФН в снижении ССР. Данный обзор посвящен основным эффектам ФН на сердечно-сосудистую систему, симптомы, сопутствующие онкологическому заболеванию, сердечно-сосудистый, онкологический и общий прогноз у больных РМЖ.

Ключевые слова: *рак молочной железы, сердечно-сосудистые заболевания, кардиоонкология, физическая активность, физические нагрузки, реабилитация, кардиореабилитация.*

Информация об авторах:
Баринова И.В. — https://orcid.org/0000-0003-3753-1860
Виценя М.В. — https://orcid.org/0000-0003-1996-3416
Агеев Ф.Т. — https://orcid.org/0000-0003-4369-1393
Погосова Н.В. — https://orcid.org/0000-0002-4165-804X
Автор, ответственный за переписку: Баринова И.В. — e-mail: ndo-barinova@yandex.ru

Как цитировать:
Баринова И.В., Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Погосова Н.В. Роль физических нагрузок в реабилитации больных раком молочной железы. *Кардиологический вестник*. 2022;17(4):16–23. https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704116

Exercise in rehabilitation of patients with breast cancer

© I.V. BARINOVA, M.V. VITSENYA, F.T. AGEEV, N.V. POGOSOVA

Chazov National medical Research Centre of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Breast cancer (BC) patients receiving multicomponent cancer therapy have an increased risk of cardiovascular diseases and complications. A promising approach to reducing cardiovascular risk (CVR) in these patients is cardiac rehabilitation programs based on regular exercises. As in general population, counseling for exercise in BC patients is not widely used in clinical practice and causes difficulties for health care professionals. Probably, this is due to insufficient awareness of physicians about the importance of exercise in reducing CVR. This review will focus on the main effects of exercise on cardiovascular system, symptoms associated with cancer, cardiovascular, cancer-related and all-cause mortality in patients with BC.

Keywords: *breast cancer, cardiovascular diseases, cardio-oncology, physical activity, exercise, rehabilitation, cardiac rehabilitation.*

Information about the authors:
Barinova I.V. — https://orcid.org/0000-0003-3753-1860
Vitsenya M.V. — https://orcid.org/0000-0003-1996-3416
Ageev F.T. — https://orcid.org/0000-0003-4369-1393
Pogosova N.V. — https://orcid.org/0000-0002-4165-804X
Corresponding author: Barinova I.V. — e-mail: ndo-barinova@yandex.ru

To cite this article:
Barinova IV, Vitsenya MV, Ageev FT, Pogosova NV. Exercise in rehabilitation of patients with breast cancer. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(4):16–23. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221704116

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием (ОЗ) у женщин во всем мире [1], в том числе и в нашей стране [2]. Наметившееся в последние годы более раннее выявление ОЗ и прогресс в их лечении привели к увеличению продолжительности жизни и безрецидивной выживаемости пациентов [3]. В то же время наблюдается рост неблагоприятных исходов вследствие развития побочных эффектов противоопухолевой терапии, среди которых сердечно-сосудистые осложнения занимают лидирующие позиции.

Риск сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистый прогноз у больных РМЖ

Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных РМЖ существенно повышен как за счет имеющихся к моменту установки диагноза факторов риска (возраст, курение, низкий уровень физической активности (ФА), избыточная масса тела и ожирение, артериальная гипертония (АГ), дислипидемия, сахарный диабет и др.) [4], так и в связи с перенесенным многокомпонентным противоопухолевым лечением, которое имеет широкий спектр патологического воздействия на сердечно-сосудистую систему (ССС). Неблагоприятными эффектами данной терапии могут быть систолическая дисфункция левого желудочка и сердечная недостаточность (в частности, антрациклиновая кардиомиопатия), миокардит, утяжеление течения атеросклероз-ассоциированных ССЗ, тромботические осложнения, АГ, нарушения ритма и проводимости сердца, лучевые поражения сердца и др. [5]. По мере проведения противоопухолевого лечения ССС подвергается ряду последовательных или одновременных повреждений (гипотеза «множественных ударов») [6], которые в сочетании с несоблюдением основных принципов здорового образа жизни повышают риск развития ССЗ и сердечно-сосудистых смертей у данной категории больных. В популяционных исследованиях показано, что у пациенток, пролеченных по поводу РМЖ, риск смерти от ССЗ почти в 2 раза выше по сравнению с женщинами без РМЖ, что проявляется через 7 лет после установки онкологического диагноза [7]. В исследовании H. Abdel-Qadir и соавт. (2017) у женщин пожилого возраста, перенесших РМЖ, ССЗ занимали лидирующую позицию в структуре причин смерти через 10 лет после установки диагноза ОЗ (16,9%; 95% доверительный интервал (ДИ) 16—17,8% против 14,6%; 95% ДИ 13,7—15,4%) [8].

Одним из прогностических маркеров развития ССЗ у больных РМЖ может являться уровень кардиореспираторной выносливости (КРВ), который отражает способность легочной и сердечно-сосудистой систем доставлять кислород к скелетным мышцам и определяется максимальным/пиковым потреблением кислорода (*maximal/peak oxygen consumption, VO_2max/peak*, мл/кг/мин) или метаболическими эквивалентами (МЕТ), достигнутыми во время нагрузочного тестирования. Как в общей популяции, так и у пациентов с ОЗ, уровень КРВ имеет обратную взаимосвязь с сердечно-сосудистой, онкологической и общей смертностью, являясь ее независимым предиктором после поправки на традиционные факторы риска, такие как курение, АГ, дислипидемия, сахарный диабет II типа [9—11]. Известно, что у больных РМЖ еще до начала лечения уровень аэробной работоспособности, оцененный по VO_2peak, снижен на 30% по сравнению со здоровыми женщинами сопоставимого возраста. При оценке уровня КРВ в процессе или после окончания лечения РМЖ получены схожие результаты: уровень КРВ был на 27% ниже, чем у женщин сопоставимого возраста без РМЖ, ведущих малоподвижный образ жизни [12]. При этом около 30% пациенток имели уровень КРВ ниже порога функциональной независимости (VO_2peak ⩽18 мл/кг/мин) [12—14]. Сниженный уровень КРВ может сохраняться на протяжении 7 лет после проведенного лечения, что наиболее характерно для пациенток, перенесших многокомпонентную противоопухолевую терапию [15].

Причинами снижения уровня КРВ у больных данной категории могут являться возраст-ассоциированные изменения, несоблюдение основных принципов здорового образа жизни и уровня двигательной активности до момента установки онкологического диагноза, кардиотоксический эффект перенесенного противоопухолевого лечения, развитие фиброзных изменений легких после лучевой терапии, снижение уровня гемоглобина в процессе лечения, эндотелиальная дисфункция, ремоделирование сосудов, увеличение жесткости артерий, изменение состава тела (увеличение жировой и снижение мышечной массы) и др. [16]. Саркопения встречается у 45% больных РМЖ, развивается в результате гиподинамии и/или перенесенного лечения, может приводить к снижению аэробной работоспособности и является независимым предиктором общей смертности у данной категории больных [17—19]. Убиквитин-протеасомная система и нарушенная аутофагия [20] были определены в качестве основных механизмов катаболизма при ОЗ, опосредованного провоспалительными факторами, такими как интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли-α. Все большее значение придается роли митохондриальной дисфункции в потере скелетной мускулатуры. Снижение синтеза белка в мышцах (за счет подавления белка-мишени рапамицина млекопитающих, *mammalian target of rapamycin*, mTORC1 и др.), нарушение биогенеза митохондрий (за счет снижения активации коактиватора 1 альфа γ-рецептора-активатора пролиферации пероксисом, *peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha*, PGC-1α и др.), образование избыточного количества реактивных форм кислорода (*Reactive Oxygen Species, ROS*), истощение сателлитных клеток рассматриваются как потенциальные факторы, способствующие потере мышечной ткани. К дополнительным факторам, влияющим на мышечную массу, относятся недостаточное потребление питательных веществ и энергетический дефицит (в результате тошноты, рвоты, дисфагии, нарушений всасывания), периферическая нейропатия, утомляемость, диспноэ, боль, анемия, нейтропения, костные метастазы, перенесенное хирургическое лечение, а также наличие сопутствующих заболеваний (ожирение, артрит), тревожно-депрессивных расстройств, малоподвижного образа жизни и др.

Факторы риска ССЗ могут оказывать неблагоприятное воздействие на ССС у больных РЖМ и после установки онкологического диагноза. Более чем у половины пациенток данной категории (около 60%) выявляются избыточная масса тела и ожирение, что ухудшает прогноз, включая увеличение риска рецидивирования ОЗ, повышение показателей онкологической и общей смертности [21]. До 70% пациенток имеют недостаточный уровень ФА [22, 23], про-

водя большую часть своего дня в положении сидя (66%) или выполняя легкую ФА (33%) [24]. С течением времени наблюдается снижение уровня двигательной активности, что отчасти может быть обусловлено увеличением возраста, наличием болевого синдрома, хронической утомляемости, психосоциальными факторами, низкой информированностью о возможностях участия в программах реабилитации или их недоступность [25].

У больных РМЖ часто присутствуют симптомы тревоги, депрессии и бессонница, которые могут усиливаться на фоне проводимого лечения. [26]. Помимо высокого уровня стресса и неопределенности относительно исхода заболевания к нарушениям сна могут приводить вазомоторные симптомы и нарушение циркадного ритма на фоне терапии, болевой синдром, сопутствующие заболевания, психологические факторы. Бессонница может сохраняться в течение длительного времени после окончания лечения [27] с последующим ухудшением физического и эмоционального состояния, снижением качества жизни, приверженности к терапии и увеличением риска рецидива РМЖ [28].

Механизмы положительного действия физических нагрузок у больных РМЖ

Регулярное выполнение физических нагрузок (ФН) приводит к развитию различных адаптационных реакций, благоприятно влияющих на состояние ССС и организма в целом. Одним из ключевых эффектов является увеличение уровня КРВ. В общей популяции увеличение VO_2peak на 3,5 мл/кг/мин (1 МЕТ) ассоциировано со снижением риска смерти от всех причин на 25%, риска развития ССЗ на 15% [29, 30]. К другим проявлениям адаптации со стороны ССС относятся увеличение ударного объема и сердечного выброса, урежение частоты сердечных сокращений покоя, антифибротический эффект, улучшение диастолической функции левого желудочка, увеличение вариабельности ритма сердца и эластичности сосудов, стимуляция митохондриального биогенеза и ангиогенеза, защита от ишемических и реперфузионных осложнений после острых ишемических событий, активация эндогенной регенеративной способности сердца, снижение уровня окислительного стресса. ФН оказывают положительное влияние на факторы риска ССЗ, приводя к снижению инсулинорезистентности, артериального давления и липидов крови, таким образом способствуя снижению риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [31].

Роль миокинов и кардиокинов при физических нагрузках

Результаты исследований последних 15 лет позволили отнести мышечную ткань к эндокринным органам. При сокращении мышц вырабатываются сигнальные молекулы (миокины), действующие как на местном (в пределах мышцы), так и системном уровне и координирующие работу между скелетной мускулатурой и другими органами и тканями организма (печенью, поджелудочной железой, жировой тканью, головным мозгом и др.). [32]. К настоящему времени выявлено более 600 миокинов, однако большая часть еще не изучена. Миокины активно участвуют в регуляции процессов глюконеогенеза, секреции инсулина бета-клетками поджелудочной железы, липолиза, активации термогенеза и др. Предполагается, что гиподинамия и снижение секреции данных молекул, последующее накопление висцеральной жировой ткани как источника хронического воспаления являются возможными механизмами развития целого ряда хронических неинфекционных заболеваний: сердечно-сосудистых, онкологических, ожирения, сахарного диабета [33]. В свою очередь ФН за счет своего противовоспалительного эффекта оказывают защитное действие, снижая риск развития этих заболеваний.

Миостатин, или фактор роста и дифференцировки 8 (*Growth Differentiation Factor 8, GDF8*) является членом суперсемейства *TGF-beta/BMP* (трансформирующего фактора роста бета/костного морфогенного белка (TGF-beta/BMP)). Повышение уровня миостатина приводит к снижению роста мышечной ткани и формирования костной массы, оказывает отрицательное влияние на углеводный обмен, способствует адипогенезу [34—37]. При ФН уровень миостатина уменьшается, тем самым стимулируя процесс роста мышечной ткани [38]. Декорин действует как антагонист миостатина, стимулирует пролиферацию и дифференцировку миобластов [39]. Фактор роста фибробластов-21 (*Fibroblast Growth Factor 21, FGF-21*) участвует в пролиферации, росте и дифференцировке клеток, а также в регуляции углеводного и липидного обменов [40]. Физические упражнения оказывают стимулирующее влияние на экспрессию *FGF-21* и повышают его уровень в сыворотке крови [41]. Иризин, концентрация которого увеличивается после ФН, снижает инсулинорезистентность, стимулирует липолиз, обладает противовоспалительным, антиоксидантным эффектом, поддерживает функцию бета-клеток поджелудочной железы, положительно влияет на костную ткань [42, 43]. В экспериментальных исследованиях установлено, что иризин ингибирует жизнеспособность атипичных клеток молочной железы [44], увеличивает цитотоксический эффект доксорубицина [45]. ИЛ-6 — цитокин, синтезируемый миоцитами при сокращении скелетных мышц. Его концентрация увеличивается и достигает максимума через 1—3 ч после нагрузки и зависит от ее интенсивности и продолжительности. В мышечной ткани это приводит к увеличению поглощения глюкозы и окислению жирных кислот. На системном уровне ИЛ-6 способствует мобилизации ресурсов организма для обеспечения энергией сокращающиеся мышцы. При ФН цитокиновый каскад отличается от такового при инфекционных заболеваниях. ИЛ-6 обычно является первым цитокином, присутствующим в циркуляции во время ФН, за которым увеличиваются уровни противовоспалительных цитокинов интерлейкина-1ra и интерлейкина-10, а выработка фактора некроза опухоли-альфа ингибируется, что отчасти объясняет противовоспалительный эффект ФН [46, 47]. Интерлейкин-15 экспрессируется в скелетных мышцах и идентифицирован как анаболический фактор, участвующий в росте мышц, он также вовлечен в обмен липидов (снижение количества жировой ткани в организме), пролиферацию, дифференцировку и созревание NK-клеток (Natural Killer cells) и Т-клеток иммунной системы [48].

Натрий-уретические пептиды являются важными кардиокинами, высвобождающимися при напряжении камер сердца. К ним относятся предсердный натрий-уретический пептид (*Atrial Natriuretic Peptide, ANP*) и мозговой натрий-уретический пептид (*Brain Natriuretic Peptide, BNP*). Увеличение их уровня приводит к вазодилатации, снижению артериального давления, активности ренин-ангиотензин-

альдостероновой системы, натрийурезу и диурезу, увеличению окислительной способности в скелетных мышцах, липолиза. Расщепляются и инактивируются *ANP* и *BNP* мембраносвязанной эндопептидазой неприлизином, ингибирование которого приводит к снижению их распада и повышению концентрации. В клинической практике для лечения больных хронической сердечной недостаточностью и артериальной гипертонией широко используется комбинированный препарат, сочетающий подавление активности неприлизина и блокаду рецепторов ангиотензина II — валсартан/сакубитрил. Известно, что секреция *ANP* и *BNP* увеличивается во время выполнения ФН у лиц без ССЗ в связи физиологической реакцией организма на преходящий стресс. Таким образом, ФН могут обладать «сакубитрил-подобным эффектом» [31, 49].

Влияние физических нагрузок на уровень аэробной работоспособности, сердечно-сосудистую систему, факторы риска ССЗ, симптомы, сопутствующие ОЗ, и прогноз у больных РМЖ

В крупном метаанализе E.M. Ibrahim и соавт., включавшем 12 018 больных РМЖ, установлено, что выполнение ФН средней и высокой интенсивности (более 3 МЕТ-часов в неделю) приводит к снижению риска рецидива РМЖ на 24%, онкологической смертности на 34% и смерти от всех причин на 41% [50]. Кроме того, при выполнении ФН на уровне 9 МЕТ-часов в неделю и более риск сердечно-сосудистых событий у пациенток с неметастатическим РМЖ снижается на 23% по сравнению с лицами, выполняющими ФН меньшей интенсивности [51]. При этом чем выше уровень ФА, тем более выражено снижение риска. Так, в исследовании A. Palomo и соавт., включавшем 4 015 больных РМЖ (длительность наблюдения 12,7 лет), авторы показали, что выполнение ФН на уровне около 18 МЕТ-часов в неделю ассоциировано со снижением риска сердечно-сосудистых событий на 47% (95% ДИ 0,43—0,80) и риска смерти от ишемической болезни сердца на 31% (95% ДИ 0,46—1,04) [52]. В другом крупном исследовании, включавшем 39 775 пациенток, пролеченных по поводу РМЖ более 5 лет назад, отмечено, что даже небольшая ФА способствует снижению риска развития ССЗ [53]. У больных РМЖ, ведущих малоподвижный образ жизни до установки диагноза ОЗ, повышение уровня ФА приводило к снижению общей смертности на 39% [54].

Проведенные исследования по изучению влияния регулярных ФН на уровень КРВ у больных РМЖ показали неоднозначные результаты в связи с их высокой гетерогенностью. Вариабельность прослеживается как в исследуемых выборках, так и в применяемых методах оценки аэробной работоспособности, видах тренировочных программ, методиках расчета интенсивности ФН и др. Крупный Кокрановский обзор 23 исследований (n=1265), посвященных оценке эффективности влияния ФН на аэробную работоспособность у женщин, пролеченных по поводу РМЖ, показал, что уровень КРВ (выраженный как VO_2peak) в конце периода наблюдения в группе вмешательства был на 2,1 (1,4—2,7) мл/кг/мин выше по сравнению с группой контроля (стандартизованная средняя разница (*standardised mean difference*, SMD) 0,44, ДИ 0,30—0,58). При анализе изменений по сравнению с исходными показателями (9 исследований, n=863) разница была на 2,3 (1,1—3,4) мл/кг/мин выше, чем в контрольной группе (SMD 0,83, ДИ 0,4—1,27) [55]. Следует отметить, что только в 10% исследований измерение VO_2peak проводилось прямым методом при симптом-лимитированном нагрузочном тестировании, а общее качество исследований отмечено как среднее и очень низкое. Нежелательные явления были незначительными и выявлялись в небольшом количестве. В метаанализе J.M. Scott и соавт. (2018), в котором большая часть участников была представлена больными РМЖ, также показано, что ФН приводят к статистически значимому увеличению уровня VO_2peak [56]. По данным E.J. Howden и соавт. (2019), участие больных РМЖ в программе физических тренировок (ФТ) способствовало нивелированию отрицательного эффекта химиотерапии на уровень VO_2peak (снижение на 4% против 15%, p=0,010) [57].

Поддержание достаточного уровня ФА пациентками, пролеченными по поводу РМЖ, способствует улучшению работы сердца. В исследовании W.R. Naaktgeboren и соавт. (n=559, средний возраст 55,5 лет) продемонстрировано, что параметры продольной деформации левого желудочка (*Global Longitudinal Strain, GLS*), по данным эхокардиографии, у физически неактивных пациенток были ниже по сравнению с более активными (β=−1,31; 95% ДИ от −2,55 до −0,06), значение фракции выброса левого желудочка не зависело от уровня ФА [58].

ФН у больных РМЖ могут способствовать снижению проявлений автономной дисфункции ССС, возникающих на фоне противоопухолевой терапии [59].

Результаты ранее проведенных исследований показывают, что аэробные нагрузки играют ключевую роль в профилактике миокардиальной дисфункции, связанной с противоопухолевым лечением, за счет снижения накопления химиотерапевтических препаратов, в частности, доксорубицина в миокарде [60].

Выполнение ФН может привести к снижению уровня тревоги и депрессии у больных РМЖ [55]. Несколькими рандомизированными клиническими исследованиями установлено, что ходьба, аэробные и силовые ФН, занятия йогой способствуют улучшению качества сна у данной категории пациенток [61, 62]. ФН, а также их сочетание с психологическими вмешательствами превосходят фармакологическое лечение по влиянию на утомляемость у больных РМЖ [63]. Силовые тренировки с использованием тренажеров или свободных весов приводят к увеличению мышечной силы [64], а комбинированные аэробно-силовые нагрузки расширяют физические возможности и увеличивают качество жизни [65, 66].

С учетом неблагоприятных эффектов ожирения больным РМЖ необходимы вмешательства с целью снижения избыточного веса и коррекции состава тела. Выполнение ФН снижает процент жировой массы, индекса массы тела и увеличивает тощую массу тела. В исследовании по влиянию программы комбинированных силовых и аэробных ФН у пациенток, пролеченных по поводу РМЖ и находящихся на терапии ингибиторами ароматазы, отмечалось увеличение тощей массы тела на 0,32 кг в группе вмешательства (снижение на 0,88 кг в группе контроля), а также снижение на 1,4% жировой массы [67]. Привлечение диетолога может способствовать изменению режима питания с целью снижения или поддержания веса тела.

Показан положительный эффект ФН на осложнения лечения ОЗ в виде снижения проявлений индуцированной химиотерапией периферической нейропатии [68], артралгий

на фоне приема ингибиторов ароматазы [69], предотвращение снижения минеральной плотности костной ткани [70]. Выполнение ФН рекомендовано, безопасно и эффективно у пациентов с костными метастазами ОЗ, в том числе у больных РМЖ. Необходимо применять мультидисциплинарный подход, учитывать локализацию и объем метастатического поражения, а также оценить предполагаемый риск развития осложнений, модифицировать нагрузочные тесты и программу ФН с целью исключения прямого воздействия нагрузки на пораженные участки кости и снижения риска переломов [71]. Недостаточно данных получено о влиянии ФН на когнитивные функции, тошноту, болевой синдром у больных РМЖ, что требует проведения дальнейших исследований.

В соответствии с текущими рекомендациями [72—74] пациентам, перенесшим ОЗ, в том числе РМЖ, рекомендовано выполнение аэробных ФН (не менее 150—300 мин в неделю умеренной интенсивности или 75—150 мин высокой интенсивности или их эквивалентная комбинация) в сочетании с силовыми ФН (2 и более дня в неделю умеренной интенсивности на основные мышечные группы), а также упражнений на баланс и гибкость. Необходимо отметить, что снижение симптомов, связанных с выявлением ОЗ, а также последствий его лечения наблюдается уже при выполнении аэробных ФН на уровне 90 мин в неделю [75]. ФН могут обладать большим эффектом, если они проводятся под врачебным наблюдением [76, 77]. Больным РМЖ с высоким риском поражения ССС может быть предложено участие в программах кардиореабилитации, основанных на ФТ [78]. При невозможности выполнения рекомендованного уровня ФА необходимо оставаться настолько активными, насколько позволяют физические возможности и состояние здоровья пациента. Всем пациентам рекомендуется сократить время малоподвижного образа жизни. Симптом-лимитированный кардиопульмональный нагрузочный тест является золотым стандартом оценки уровня КРВ, позволяющим оценить симптомы, связанные с ФН, определить механизмы ограничения ее переносимости и провести скрининг на наличие ССЗ [79].

Безопасность физических нагрузок у пациенток с РМЖ

В большинстве клинических исследований у пациентов с ОЗ выполнение ФН являлось безопасным, преимущества для здоровья превышали возможные риски и о серьезных нежелательных явлениях не сообщалось [80]. По данным метаанализа M.L. McNeely и соавт. (2006), о неблагоприятных событиях, связанных с выполнением программы ФТ, приводилась информация в 4 исследованиях. Регистрировались единичные случаи травм опорно-двигательного аппарата при выполнении силовых упражнений [81]. В другом метаанализе (n=670) среди нежелательных явлений были зарегистрированы инфаркт миокарда (n=1; 0,15%), синкопальное состояние (n=1; 0,15%), редкие случаи гипотонии, болей в грудной клетке, головокружения, болей в ногах, утомления [82]. ФН, в том числе силовые, не приводят к ухудшению течения лимфедемы, которая встречается на стороне вмешательства у 20% больных РМЖ (до 50% при проведении подмышечной лимфодиссекции) [83]. В исследованиях показано, что выполнение силовых нагрузок на основные мышечные группы, выполняемые 2—3 раза в неделю по принципу «начинай с минимума, увеличивай медленно», являются безопасными при выполнении под наблюдением специалиста и способствуют увеличению мышечной массы и выносливости без увеличения накопления жидкости в пораженной верхней конечности [75, 84]. Необходимо следить за выраженностью лимфедемы до начала программы ФТ и контролировать симптомы в течение и после. При необходимости во время выполнения упражнений должен использоваться компрессионный трикотаж.

Заключение

Влияние ФН у больных РМЖ изучено на различных этапах онкологического континуума, включая период проведения противоопухолевой терапии и период после ее завершения. Показано, что выполнение регулярных ФН оказывает благоприятный эффект на ССС, факторы риска развития ССЗ, симптомы, связанные с выявлением ОЗ и проведенным лечением, а также на сердечно-сосудистый, онкологический и общий прогноз у этой категории пациентов. К настоящему времени разработаны рекомендации по назначению ФН у онкологических больных, в том числе при РМЖ. Оценка уровня ФА, консультирование и стимулирование больных к выполнению регулярных ФН должны начинаться как можно раньше после постановки диагноза РМЖ с целью помощи пациентам в подготовке к лечению, улучшения его переносимости, снижения риска нежелательных побочных явлений и увеличения продолжительности жизни.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. https://gco.iarc.fr/today, 2021
2. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. Kaprina A.D., Starinskogo V.V., SHahzadovoj A.O. M.: MNIOI im. P.A. Gercena — filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii. 2020;252.
Malignant neoplasms In Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. Kaprina A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of Russia. 2020;252. (In Russ.).
3. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA: Cancer Journal for Clinicians*. 2022;72(1):7-33. https://doi.org/10.3322/caac.21708
4. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, Dent S, Kondapalli L, Ky B, Okwuosa T, Piña IL, Volgman AS. American Heart Association Cardiovascular Disease in Women and Special Populations Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These

Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(8):30-66.
https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000556

5. Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В., Виценя М.В., Гиляров М.Ю., Мартынюк Т.В., Панченко Е.П., Полтавская М.Г., Потиевская В.И., Трофимова О.П., Федоткина Ю.А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2022;1:6-79.
Chazova IE, Ageev FT, Aksenova AV, Vicenya MV, Gilyarov MYu, Martynyuk TV, Panchenko EP, Poltavskaya MG, Potievskaya VI, Trofimova OP, Fedotkina YuA. Yevraziyskiye rekomendatsii po diagnostike, preduprezhdeniyu i razvitiyu serdechno-sosudistykh oslozhneniy pri protivoopukholevoy terapii (2022). *Yevraziyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*. 2022;1:6-79. (In Russ.).
https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-1-6-79
6. Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, Douglas PS, Mackey JR. Early breast cancer therapy and cardiovascular injury. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(15):1435-1441.
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.06.037
7. Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum S, Neugut AI, Gammon MD. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors. *Epidemiology*. 2016;27(1):6-13.
https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000394
8. Abdel-Qadir H, Austin PC, Lee DS, Amir E, Tu JV, Thavendiranathan P, Fung K, Anderson GM. A Population-Based Study of Cardiovascular Mortality Following Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Cardiology*. 2017;2(1):88-93.
https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.3841
9. Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després JP, Franklin BA, Haskell WL, Kaminsky LA, Levine BD, Lavie CJ, Myers J, Niebauer J, Sallis R, Sawada SS, Sui X, Wisløff U. American Heart Association Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Stroke Council. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(24):653-699.
https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000461
10. Groarke JD, Payne DL, Claggett B, Mehra MR, Gong J, Caron J, Mahmood SS, Hainer J, Neilan TG, Partridge AH, Carli MD, Jones LW, Nohria A. Association of post-diagnosis cardiorespiratory fitness with cause-specific mortality in cancer. *European Heart Journal — Quality of Care and Clinical Outcomes*. 2020;6(4):315-322.
https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa015
11. Schmid D, Leitzmann MF. Cardiorespiratory fitness as predictor of cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*. 2015;26:272-278.
https://doi.org/10.1093/annonc/mdu250
12. Jones LW, Courneya KS, Mackey JR, Muss HB, Pituskin EN, Scott JM, Hornsby WE, Coan AD, Herndon JE 2nd, Douglas PS, Haykowsky M. 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
13. Forman DE, Arena R, Boxer R, Dolansky MA, Eng JJ, Fleg JL, Haykowsky M, Jahangir A, Kaminsky LA, Kitzman DW, Lewis EF, Myers J, Reeves GR, Shen WK. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; and Stroke Council. Prioritizing Functional Capacity as a Principal End Point for Therapies Oriented to Older Adults With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(16):894-918.
https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000483
14. Howden EJ, Foulkes S, Dillon HT, Bigaran A, Wright L, Janssens K, Comie P, Costello B, Gerche AL. Traditional markers of cardiac toxicity fail to detect marked reductions in cardiorespiratory fitness among cancer patients undergoing anti-cancer treatment. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 2021;22(4):451-458.
https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa421
15. Lakoski SG, Barlow CE, Koelwyn GJ, Hornsby WE, Hernandez J, Defina LF, Radford NB, Thomas SM, Herndon JE 2nd, Peppercorn J, Douglas PS, Jones LW. The influence of adjuvant therapy on cardiorespiratory fitness in early-stage breast cancer seven years after diagnosis: the Cooper Center Longitudinal Study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2013;138(3):909-916.
https://doi.org/10.1007/s10549-013-2478-1
16. Peel AB, Thomas SM, Dittus K, Jones LW, Lakoski SG. Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients: a call for normative values. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(1):e000432.
https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000432
17. Zhang XM, Dou QL, Zeng Y, Yang Y, Cheng ASK, Zhang WW. Sarcopenia as a predictor of mortality in women with breast cancer: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer*. 2020;20(1):172.
https://doi.org/10.1186/s12885-020-6645-6
18. Zieff HG, Wagoner WC, Paterson C, Lassalle PP, Lee TJ. Cardiovascular Consequences of Skeletal Muscle Impairments in Breast Cancer. *Sports*. 2020;8(6):80.
https://doi.org/10.3390/sports8060080
19. Villaseñor A, Ballard-Barbash R, Baumgartner K, Baumgartner R, Bernstein L, McTiernan A, Neuhouser ML. Prevalence and prognostic effect of sarcopenia in breast cancer survivors: the HEAL Study. *Journal of Cancer Survivorship*. 2012;6(4):398-406.
https://doi.org/10.1007/s11764-012-0234-x
20. Fairman CM, Lønbro S, Cardaci TD, VanderVeen BN, Nilsen TS, Murphy AE. Muscle wasting in cancer: opportunities and challenges for exercise in clinical cancer trials. *JCSM Rapid Communications*. 2022;5:52-67.
https://doi.org/10.1002/rco2.56
21. Jiralerspong S, Kim ES, Dong W, Feng L, Hortobagyi GN, Giordano SH. Obesity, diabetes, and survival outcomes in a large cohort of early-stage breast cancer patients. *Annals of Oncology*. 2013;24(10):2506-2514.
https://doi.org/10.1093/annonc/mdt224
22. Blanchard CM, Courneya KS, Stein K. Cancer Survivors' Adherence to Lifestyle Behavior Recommendations and Associations With Health-Related Quality of Life: Results From the American Cancer Society's SCS-II. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(13):2198-2204.
https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.6217
23. Phillips SM, Dodd KW, Steeves J, McClain J, Alfano CM, McAuley E. Physical activity and sedentary behavior in breast cancer survivors: New insight into activity patterns and potential intervention targets. *Gynecologic Oncology*. 2015;138(2):398-404.
https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.05.026
24. Lynch BM, Dunstan DW, Healy GN, Winkler E, Eakin E, Owen N. Objectively measured physical activity and sedentary time of breast cancer survivors, and associations with adiposity: findings from NHANES (2003-2006). *Cancer Causes Control*. 2010;21(2):283-288.
https://doi.org/10.1007/s10552-009-9460-6
25. Mason C, Alfano CM, Smith AW, Wang CY, Neuhouser ML, Duggan C, Bernstein L, Baumgartner KB, Baumgartner RN, Ballard-Barbash R, McTiernan A. Long-term physical activity trends in breast cancer survivors. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2013;22(6):1153-1161.
https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0141
26. Nyrop KA, Deal AM, Shachar SS, Basch E, Reeve BB, Choi SK, Lee JT, Wood WA, Anders CK, Carey LA, Dees EC, Jolly TA, Reeder-Hayes KE, Kimmick GG, Karuturi MS, Reinbolt RE, Speca JC, Muss HB. Patient-Reported Toxicities During Chemotherapy Regimens in Current Clinical Practice for Early Breast Cancer. *Oncologist*. 2019;24(6):762-771.
https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0590
27. Schieber K, Niecke A, Geiser F, Erim Y, Bergelt C, Büttner-Teleaga A, Maatouk I, Stein B, Teufel M, Wickert M, Wuensch A, Weis J. The course of cancer-related insomnia: don't expect it to disappear after cancer treatment. *Sleep Medicine*. 2019;58:107-113.
https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.02.018
28. Thompson CL, Li L. Association of sleep duration and breast cancer OncotypeDX recurrence score. *Breast Cancer Reseatch and Treatment*. 2012;134(3):1291-1295.
https://doi.org/10.1007/s10549-012-2144-z
29. Imboden MT, Harber MP, Whaley MH, Finch WH, Bishop DA, Fleenor BS, Kaminsky LA. The Influence of Change in Cardiorespiratory Fitness With Short-Term Exercise Training on Mortality Risk From The Ball State Adult Fitness Longitudinal Lifestyle Study. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019;94(8):1406-1414.
https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.049
30. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(19):2024-2035.
https://doi.org/10.1001/jama.2009.681
31. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Marín J, Perez-Quilis C, Eijsvogels TMH, O'Keefe JH, Perez MV, Blair SN. Exercise effects on cardiovascular disease: from basic aspects to clinical evidence. *Cardiovascular Research*. 2022;118(10):2253-2266.
https://doi.org/10.1093/cvr/cvab272

32. Беграмбекова Ю.Л., Орлова Я.А. Вклад аэробных физических нагрузок в сбережение здоровья: известные механизмы и перспективные исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2878. Begrambekova YuL, Orlova YA. Vklad aerobnykh fizicheskikh dannykh v sberezheniye zdorov'ya: vysokiye urovni i perspektivnyye issledovaniya. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021;20(5):2878. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2878

33. Vella CA, Allison MA, Cushman M, Jenny NS, Miles MP, Larsen B, Lakoski SG, Michos ED, Blaha MJ. Physical Activity and Adiposity-related Inflammation: The MESA. *Med Science Sports Exercise.* 2017;49(5):915-921. https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001179

34. Ríos R, Carneiro I, Arce VM, Devesa J. Myostatin is an inhibitor of myogenic differentiation. *American Journal of Physiology.* 2002;282(5):993-999. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00372.2001

35. Qin Y, Peng Y, Zhao W, Pan J, Ksiezak-Reding H, Cardozo C, Wu Y, Divieti Pajevic P, Bonewald LF, Bauman WA, Qin W. Myostatin inhibits osteoblastic differentiation by suppressing osteocyte-derived exosomal microRNA-218: A novel mechanism in muscle-bone communication. *Journal of Biological Chemistry*. 2017;292(26):11021-11033. https://doi.org/10.1074/jbc.M116.770941

36. Zhang C, McFarlane C, Lokireddy S, Bonala S, Ge X, Masuda S, Gluckman PD, Sharma M, Kambadur R. Myostatin-deficient mice exhibit reduced insulin resistance through activating the AMP-activated protein kinase signalling pathway. *Diabetologia*. 2011;54(6):1491-1501. https://doi.org/10.1007/s00125-011-2079-7

37. Li F, Yang H, Duan Y, Yin Y. Myostatin regulates preadipocyte differentiation and lipid metabolism of adipocyte via ERK1/2. *Cell Biology International*. 2011;35(11):1141-1146. https://doi.org/10.1042/CBI20110112

38. Ryan AS, Li G, Blumenthal JB, Ortmeyer HK. Aerobic exercise + weight loss decreases skeletal muscle myostatin expression and improves insulin sensitivity in older adults. *Obesity*. 2013;21(7):1350-1356. https://doi.org/10.1002/oby.20216

39. Miura T, Kishioka Y, Wakamatsu J, Hattori A, Hennebry A, Berry CJ, Sharma M, Kambadur R, Nishimura T. Decorin binds myostatin and modulates its activity to muscle cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006;340(2):675-680. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.12.060

40. Jimenez V, Jambrina C, Casana E, Sacristan V, Muñoz S, Darriba S, Rodó J, Mallol C, Garcia M, León X, Marcó S, Ribera A, Elias I, Casellas A, Grass I, Elias G, Ferré T, Motas S, Franckhauser S, Mulero F, Navarro M, Haurigot V, Ruberte J, Bosch F. FGF21 gene therapy as treatment for obesity and insulin resistance. *EMBO Molecularl Medicine*. 2018;10(8):e8791. https://doi.org/10.15252/emmm.201708791

41. He Z, Tian Y, Valenzuela PL, Huang Ch, Zhao J, Hong P, He Z, Yin Sh, Lucia A. Myokine/Adipokine Response to «Aerobic» Exercise: Is It Just a Matter of Exercise Load? *Frontiers in Physiology*. 2019;10(4):1379-1406. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00691

42. Ma C, Ding H, Deng Y, Liu H, Xiong X, Yang Y. Irisin: A New Code Uncover the Relationship of Skeletal Muscle and Cardiovascular Health During Exercise. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:620608. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.620608

43. Liu S, Du F, Li X, Wang M, Duan R, Zhang J, Wu Y, Zhang Q. Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic β cells. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175498. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175498

44. Gannon NP, Vaughan RA, Garcia-Smith R, Bisoffi M, Trujillo KA. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro. *International Journal of Cancer*. 2015;136(4):197-202. https://doi.org/10.1002/ijc.29142

45. Liu J, Huang Y, Liu Y, Chen Y. Irisin Enhances Doxorubicin-Induced Cell Apoptosis in Pancreatic Cancer by Inhibiting the PI3K/AKT/NF-κB Pathway. *Medical Science Monitor*. 2019;25:6085-6096. https://doi.org/10.12659/MSM.917625

46. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an Endocrine Organ: Focus on Muscle-Derived Interleukin-6. *Physiological Reviews*. 2008;88(4):1379-1406. https://doi.org/10.1152/physrev.90100.2007

47. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, Febbraio M, Pedersen BK. Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *FASEB Journal*. 2003;17(8):884-886. https://doi.org/10.1096/fj.02-0670fje

48. Gebhardt K, Krüger K. Supporting tumor therapy by exercise: boosting T cell immunity by myokines. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7(1):292. https://doi.org/10.1038/s41392-022-01116-6

49. Hamasaki H. The Effects of Exercise on Natriuretic Peptides in Individuals without Heart Failure. *Sports*. 2016;4(2):32. https://doi.org/10.3390/sports4020032

50. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Medical Oncology*. 2011;28:753-765. https://doi.org/10.1007/s12032-010-9536-x

51. Jones LW., Habel LA., Weltzien E, Castillo A, Gupta D, Kroenke CH, Kwan ML, Quesenberry CP Jr, Scott J, Sternfeld B, Yu A, Kushi LH, Caan BJ. Exercise and Risk of Cardiovascular Events in Women With Nonmetastatic Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(23):2743-2749. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.6603

52. Palomo A, Ray R, Johnson L, Paskett E, Caan B, Jones L, Okwuosa T. Associations between exercise prior to and around the time of cancer diagnosis and subsequent cardiovascular events in women with breast cancer: a Women's Health Initiative (WHI) analysis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2017;69(11 suppl):1774. https://doi.org/10.1016/S0735-1097(17)35163-X

53. Kim KH, Choi S, Kim K, Chang J, Kim SM, Kim SR, Cho Y, Oh YH, Lee G, Son JS, Park SM. Association between physical activity and subsequent cardiovascular disease among 5-year breast cancer survivors. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2021;188(1):203-214. https://doi.org/10.1007/s10549-021-06140-8

54. Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*. 2014;25(7):1293-1311. https://doi.org/10.1093/annonc/mdu012

55. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018;1(1):CD011292. https://doi.org/10.1002/14651858.CD011292.pub2

56. Scott JM, Zabor EC, Schwitzer E, Koelwyn GJ, Adams SC, Nilsen TS, Moskowitz CS, Matsoukas K, Iyengar NM, Dang CT, Jones LW. 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

57. Howden EJ, Bigaran A, Beaudry R, Fraser S, Selig S, Foulkes S, Antill Y, Nightingale S, Loi S, Haykowsky MJ, La Gerche A. 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

58. Naaktgeboren WR, Groen WG, Jacobse JN, Steggink LC, Walenkamp AME, van Harten WH, Stuiver MM, Aaronson NK, Aleman BMP, van der Meer P, Schaapveld M, Sonke GS, Gietema JA, van Leeuwen FE, May AM. Physical Activity and Cardiac Function in Long-Term Breast Cancer Survivors: A Cross-Sectional Study. *JACC: CardioOncology*. 2022;4(2):183-191. https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2022.02.007

59. Kirkham AA, Lloyd MG, Claydon VE, Gelmon KA, McKenzie DC, Campbell KL. A Longitudinal Study of the Association of Clinical Indices of Cardiovascular Autonomic Function with Breast Cancer Treatment and Exercise Training. *Oncologist*. 2019;24(2):273-284. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0049

60. Naaktgeboren WR, Binyam D, Stuiver MM, Aaronson NK, Teske AJ, van Harten WH, Groen WG, May AM. Efficacy of Physical Exercise to Offset Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical and Preclinical Studies. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(17):e021580. https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021580

61. Rogers LQ, Fogleman A, Trammell R, Hopkins-Price P, Vicari S, Rao K, Edson B, Verhulst S, Courneya KS, Hoelzer K. Efects of a physical activity behavior change intervention on infammation and related health outcomes in breast cancer survivors: pilot randomized trial. *Integrative Cancer Therapies*. 2013;12(4):323-335. https://doi.org/10.1177/1534735412449687

62. Mustian KM, Sprod LK, Janelsins M, Peppone LJ, Palesh OG, Chandwani K, Reddy PS, Melnik MK, Heckler C, Morrow GR. Multicenter, randomized controlled trial of yoga for sleep quality among cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology.* 31(26):3233-3241. https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.7707

63. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, Kleckner AS, Kleckner IR, Leach CR, Mohr D, Palesh OG, Peppone LJ, Piper BF, Scarpato J, Smith T, Sprod LK, Miller SM. Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis. *JAMA Oncology*. 2017;3(7):961-968. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6914

64. Gerland L, Baumann FT, Niels T. Resistance Exercise for Breast Cancer Patients? Evidence from the Last Decade. *Breast Care*. 2021;16(6):657-663. https://doi.org/10.1159/000513129

65. Foley MP, Barnes VA, Hasson SM. Effects of a community-based multimodal exercise program on physical function and quality of life in cancer survivors: a pilot study. *Physiotherapy Theory and Practice*. 2015;31(5):303-312. https://doi.org/10.3109/09593985.2015.1004390

66. Zhang X, Li Y, Liu D. Effects of exercise on the quality of life in breast cancer patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Support Care Cancer*. 2019;27(1):9-21. https://doi.org/10.1007/s00520-018-4363-2

67. Thomas GA, Cartmel B, Harrigan M, Fiellin M, Capozza S, Zhou Y, Ercolano E, Gross CP, Hershman D, Ligibel J, Schmitz K, Li FY, Sanft T, Irwin ML. The effect of exercise on body composition and bone mineral density in breast cancer survivors taking aromatase inhibitors. *Obesity (Silver Spring)*. 2017;25(2):346-351. https://doi.org/10.1002/oby.21729

68. Wonders KY, Whisler G, Loy H, Holt B, Bohachek K, Wise R. Ten Weeks of Home-Based Exercise Attenuates Symptoms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Patients. *Health Psychology Research*. 2013;1(3):e28. https://doi.org/10.4081/hpr.2013.e28

69. Irwin ML, Cartmel B, Gross CP, Ercolano E, Li F, Yao X, Fiellin M, Capozza S, Rothbard M, Zhou Y, Harrigan M, Sanft T, Schmitz K, Neogi T, Hershman D, Ligibel J. Randomized exercise trial of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(10):1104-1111. https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.1547

70. Vehmanen L, Sievänen H, Kellokumpu-Lehtinen P, Nikander R, Huovinen R, Ruohola J, Penttinen HM, Utriainen M, Tokola K, Blomqvist C, Saarto T. Five-year follow-up results of aerobic and impact training on bone mineral density in early breast cancer patients. *Osteoporosis International*. 2021;32(3):473-482. https://doi.org/10.1007/s00198-020-05611-w

71. Campbell KL, Cormie P, Weller S, Alibhai SMH, Bolam KA, Campbell A, Cheville AL, Dalzell MA, Hart NH, Higano CS, Lane K, Mansfield S, McNeely ML, Newton RU, Quist M, Rauw J, Rosenberger F, Santa Mina D, Schmitz KH, Winters-Stone KM, Wiskemann J, Goulart J. Exercise Recommendation for People With Bone Metastases: Expert Consensus for Health Care Providers and Exercise Professionals. *JCO Oncology Practice*. 2022;18(5):697-709. https://doi.org/10.1200/OP.21.00454

72. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, Carty C, Chaput JP, Chastin S, Chou R, Dempsey PC, DiPietro L, Ekelund U, Firth J, Friedenreich CM, Garcia L, Gichu M, Jago R, Katzmarzyk PT, Lambert E, Leitzmann M, Milton K, Ortega FB, Ranasinghe C, Stamatakis E, Tiedemann A, Troiano RP, van der Ploeg HP, Wari V, Willumsen JF. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British Journal of Sports Medicine*. 2020;54(24):1451-1462. https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955

73. Rock CL, Thomson CA, Sullivan KR, Howe CL, Kushi LH, Caan BJ, Neuhouser ML, Bandera EV, Wang Y, Robien K, Basen-Engquist KM, Brown JC, Courneya KS, Crane TE, Garcia DO, Grant BL, Hamilton KK, Hartman SJ, Kenfield SA, Martinez ME, Meyerhardt JA, Nekhlyudov L, Overholser L, Patel AV, Pinto BM, Platek ME, Rees-Punia E, Spees CK, Gapstur SM, McCullough ML. American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2022;72(3):230-262. https://doi.org/10.3322/caac.21719

74. Liguori G, Feito Y, Fountaine Ch, Roy BA. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 11 ed. Wolters Kliwer. 2022; 238.

75. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, Zucker DS, Matthews CE, Ligibel JA, Gerber LH, Morris GS, Patel AV, Hue TF, Perna FM, Schmitz KH. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2019;51(11):2375-2390. https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002116

76. Sweegers MG, Altenburg TM, Brug J, May AM, van Vulpen JK, Aaronson NK, Arbane G, Bohus M, Courneya KS, Daley AJ, Galvao DA, Garrod R, Griffith KA, van Harten WH, Hayes SC, Herrero-Román F, Kersten MJ, Lucia A, McConnachie A, van Mechelen W, Mutrie N, Newton RU, Nollet F, Potthoff K, Schmidt ME, Schmitz KH, Schulz KH, Sonke G, Steindorf K, Stuiver MM, Taaffe DR, Thorsen L, Twisk JW, Velthuis MJ, Wenzel J, Winters-Stone KM, Wiskemann J, Chin A Paw MJ, Buffart LM. Effects and moderators of exercise on muscle strength, muscle function and aerobic fitness in patients with cancer: A meta-analysis of individual patient data: a meta-analysis of individual patient data. *British Journal of Sports Medicine*. 2019;53(13):812. https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099191

77. Buffart LM, Kalter J, Sweegers MG, Courneya KS, Newton RU, Aaronson NK, Jacobsen PB, May AM, Galvão DA, Chinapaw MJ, Steindorf K, Irwin ML, Stuiver MM, Hayes S, Griffith KA, Lucia A, Mesters I, van Weert E, Knoop H, Goedendorp MM, Mutrie N, Daley AJ, McConnachie A, Bohus M, Thorsen L, Schulz KH, Short CE, James EL, Plotnikoff RC, Arbane G, Schmidt ME, Potthoff K, van Beurden M, Oldenburg HS, Sonke GS, van Harten WH, Garrod R, Schmitz KH, Winters-Stone KM, Velthuis MJ, Taaffe DR, van Mechelen W, Kersten MJ, Nollet F, Wenzel J, Wiskemann J, Verdonck-de Leeuw IM, Brug J. 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/10.1016/j.ctrv.2016.11.010

78. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллюзек М.Ф., Баринова И.В., Виценя М.В., Давыдкин И.Л., Дундуа Д.П., Дупляков Д.В., Затейщиков Д.А., Золотовская И.А., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Моисеева О.М., Недогода С.В., Недошивин А.О., Никитин И.Г., Полтавская М.Г., Потиевская В.И., Репин А.Н., Сумин А.Н., Зотова Г.А., Тумян Г.С., Шляхто Е.В., Хатьков И.Е., Якушин С.С., Беленков Ю.Н. Согласованное мнение Российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703.
Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, Shupenina EYu, Ballyuzek MF, Barinova IV, Vitsenya MV, Davydkin IL, Dundua DP, Duplyakov DV, Zateishchikov DA, Zolotovskaya IA, Konradi AO, Lopatin YuM, Moiseeva OM, Nedogoda SV, Nedoshivin AO, Nikitin IG, Poltavskaya MG, Potievskaya VI, Repin AN, Sumin AN, Zotova LA, Tumyan GS, Shlyakhto EV, Khatkov IE, Yakushin SS, Belenkov YuN. Soglasovannoye mneniye Rossiyskikh ekspertov po profilaktike, diagnostike i serdechno-sosudistoy toksichnosti protivoopukholevoy terapii. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2021;26(9):4703. (In Russ.).
https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4703

79. Wittekind SG, Gilchrist SC. Exercise testing and cardiac rehabilitation in patients treated for cancer. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021;51(4):870-876. https://doi.org/10.1007/s11239-020-02265-7

80. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O, Gotay CC, Snyder C. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;2012(8):CD007566. https://doi.org/10.1002/14651858.CD007566.pub2

81. McNeely ML, Campbell KL, Rowe BH, Klassen TP, Mackey JR, Courneya KS. Effects of exercise on breast cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*. 2006;175(1):34-41. https://doi.org/10.1503/cmaj.051073

82. Ligibel JA, Bohlke K, May AM, Clinton SK, Demark-Wahnefried W, Gilchrist SC, Irwin ML, Late M, Mansfield S, Marshall TF, Meyerhardt JA, Thomson CA, Wood WA, Alfano CM. Exercise, Diet, and Weight Management During Cancer Treatment: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40:22:2491-2507. https://doi.org/10.1200/JCO.22.00687

83. Coletta AM, Basen-Engquist KM, Schmitz KH. Exercise Across the Cancer Care Continuum: Why It Matters, How to Implement It, and Motivating Patients to Move. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2022;42:1-7. https://doi.org/10.1200/EDBK_349635

84. Keilani M, Hasenoehrl T, Neubauer M, Crevenna R. Resistance exercise and secondary lymphedema in breast cancer survivors-a systematic review. *Support Care Cancer*. 2016;24(4):1907-1916. https://doi.org/10.1007/s00520-015-3068-z

Поступила 16.10.2022
Received 16.10.2022
Принята к печати 19.10.2022
Accepted 19.10.2022