Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: аспирант Ваганов А. А.

Реферат

На тему: «Кардиотоксичность химиотерапии у детей»

Выполнила: врач-ординатор Моисеева А.М.

г. Красноярск, 2021 г.

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

|  |  |
| --- | --- |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ….………………………………………….. | 3 |
| ВВЕДЕНИЕ……………………………………………………………… | 4 |
| Механизм возникновения кардиотоксичности……….……………….. | 5 |
| Степень тяжести кардиотоксичности…….……………..……………… | 9 |
| Методы выявления кардиотоксичности………………………………… | 10 |
| Заключение…………………………………………...…………………… | 14 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…….…………………………………………. | 15 |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

BNP – натрийуретический пептид

АГ – артериальная гипертензия

ЗНО – злокачественное новообразование

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЛГ – легочная гипертензия

ЛТ – лучевая терапия

ОП – онкологический процесс

ПК – патология клапанов

ПХТ - полихимиотерапия

СН – сердечная недостаточность

ССЗ - Сердечно-сосудистые заболевания

ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ЭхоКГ – эхокардиография

**Введение**

Достигнутые успехи в разработке новых методов лечения не только привели к улучшению выживаемости больных ЗНО, но и повысили заболеваемость и смертность вследствие побочных эффектов лечении. Развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) относится к наиболее частым побочным эффектам, и существуют реальные опасения, что последние могут приводить к преждевременной инвалидизации и смерти среди выживших онкобольных [3]. Кардиотоксичность является одним из серьезных побочных эффектов противоопухолевой терапии. Вариантами кардиотоксичности могут быть: Развитие дисфункции миокарда ЛЖ, сердечной недостаточности (СН), артериальной гипертонии (АГ), ишемической болезни сердца, нарушений ритма и проводимости сердца и др.

Выделяют также субклиническую кардиотоксичность,предшествующей развитию СН. Наиболее кардиотоксичными препаратами являются антрациклиновые антибиотики, применяемые до настоящего времени и вызывающие необратимое повреждение кардиомиоцитов с развитием апоптоза. Риск развития кардиотоксичности при противоопухолевом лечении повышаетсяпри наличии ССЗ у онкологическихбольных. АГ, как наиболее распространенное ССЗ, часто встречается у онкологических больных. По данным госпитального Регистра злокачественными онкологическими заболеваниями (ОЗ), включающем 17712 больных, АГ была наиболее частым сопутствующим заболеванием − в среднем 38%. Частота АГ у ОБ варьирует в широких пределах от 8% до 80%, что зависит от возраста, вида ОЗ и других факторов. В единичных работах показано прогрессирование АГ у ОБ или ее развитие впроцессе химиотерапии, что повышает риск развития кардиотоксичности [1].Золотым стандартом оценки структурно-функционального состояния миокарда левого желудочка является эхокардиография (ЭхоКГ). Однако, показано, что трансторакальная ЭхоКГ (фракция выброса левого желудочка) не выявляет кардиотоксичность на ранних стадиях. Для выявления кардиотоксичности при противоопухолевой терапии используются также сердечные биомаркеры: тропонины инатрийуретический пептид (BNP). Роль более чувствительного натрийуретического пептида (NT-proBNP) остается малоизученной [1,2].

**Механизм возникновения кардиотоксичности**

В последние пять десятилетий отмечается заметное улучшение показателей долгосрочной выживаемости при большинстве злокачественных новообразований у детей и подростков. В связи с этим во всех странах увеличивается популяция взрослых, которые в детском возрасте были подвергнуты лечению по поводу той или иной формы злокачественного заболевания. Эта группа пациентов является уникальной по двум причинам. По природе механизмов и причин, которые привели к заболеванию, наиболее вероятными являются генетические поломки, поскольку влияние внешней среды, учитывая возраст части заболевших (дети с нейробластомой, опухолью Вилмса, рабдомиосаркомой мочеполового тракта), еще не могло быть причиной возникновения злокачественного заболевания [3].

С увеличением контингента излеченных и сроков наблюдения за ними стали выявляться и серьезные отдаленные последствия применявшейся терапии, включающие ранние смерти, вторые опухоли, дисфункции различных органов (сердца, гонад, печени, легких), снижение роста, нарушение фертильности и интеллектуальных функций, снижение качества жизни. Эти осложнения имеют даже большее значение, чем острые, возникшие после полихимиотерапии (ПХТ) или лучевой терапии (ЛТ), поскольку нередко являются причиной снижения качества жизни у излеченных пациентов.

Кардиотоксичность, возникающая у пациентов после лечения в детстве злокачественных новообразований, обусловлена применявшимися методами терапии: облучением лимфатических узлов (ЛУ) средостения, использованием цитостатиков (в первую очередь антрациклиновых антибиотиков) и комбинированным лечением. По данным кардиологических центров Северной Америки, более 12 % пациентов с кардиомиопатиями получали лечение от ЗНО в детском или подростковом возрасте. Среди пациентов, проживших не менее 5 лет после завершения противоопухолевой терапии, стандартизованный показатель смертности (SMR - standartized mortality ratio) от всех причин составил 10,8 %, а при заболеваниях, обусловленных кардиотоксичностью - 8,2 %. В Скандинавских странах выявлены те же тенденции: SMR для всей группы был равен 10,8, а для кардиологических и циркуляторных сосудистых заболеваний-5,8 . По данным некоторых авторов, смертность от сердечной недостаточности, обусловленной кардиотоксичными цитостатиками-антрациклинами, превышает 20 % [3].

Исследование, проведенное среди детей, переживших эпизод злокачественного новообразования (ЗНО), показало, что через 15-25 лет после химиотерапии у этих детей частота смерти от ССЗ была в 8,2 раза выше среднестатистических данных у людей того же возраста и пола [1].

К факторам риска развития кардиотоксичности относятся[1]:

* кумулятивная доза химиопрепарата;
* возраст больного (> 65 лет и <18 лет);
* женский пол;
* наличие ССЗ;
* тип химиопрепарата;
* общая доза, режим и путь введения химиопрепарата;
* одновременное введение других кардиотоксических препаратов;
* сочетание химиотерапии с лучевой терапией;
* облучение средостения в анамнезе.

В целом, сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой терапии могут быть разделены на девять основных категорий [4]:

* Дисфункция миокарда и сердечная недостаточность (СН);
* Ишемическая болезнь сердца (ИБС);
* Патология клапанов (ПК);
* Нарушения ритма, особенно вызванные лекарствами, удлиняющими интервал QT;
* Артериальная гипертензия;
* Тромбоэмболические осложнения;
* Заболевание периферических сосудов и инсульт;
* Лёгочная гипертензия (ЛГ);
* Перикардиальные осложнения.

Механизм возникновения кардиотоксичности после применения цитостатиков (в первую очередь антрациклинов) и после лучевой терапии различен. Кардиотоксичность антрациклиновых антибиотиков прежде всего связывают с образованием комплексов антрациклин - железо и продукцией свободных радикалов, что вызывает повреждения миоцитов вследствие окислительных процессов. Кроме того, в миокарде отсутствует фермент, расщепляющий противоопухолевые препараты этой группы, поэтому они накапливаются в нем в отличие от других тканей. Кардиотоксичность после облучения объясняют тем, что эндотелиальные клетки капилляров являются высокорадиочувствительными. Эндотелий реагирует на облучение разными путями — набуханием клеток, повышением проницаемости клеточных мембран, апоптозом и повышенной адгезивностью лейкоцитов[3].

После использования антрациклинов наблюдаются, как правило, кардиомиопатии, аритмии, субклиническая дисфункция левого желудочка. Вследствие же облучения ЛУ средостения диагностируются застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатии, перикардиты, болезни клапанов, инфаркты миокарда, аритмии, атеросклеротическое заболевание сердца. После облучения шейных лимфатических узлов в дозе ≥ 40 Гр могут возникать поражения сонной и подключичной артерий[3].

Антрациклиновые антибиотики и сходные по химической природе с ними препараты — доксорубицин (доксолем, адриабластин, адриамицин), рубомицин (даунорубицин, рубомицин), идарубицин (заведос), митоксантрон — являются неотъемлемым компонентом большинства схем ПХТ, применяющихся в настоящее время в детской онкологии. Антрациклины внедрены в практику в конце 60-х гг. прошлого столетия, и их применение (безусловно, наряду с использованием других цитостатиков и развитием методов сопроводительной терапии) улучшило показатели выживаемости онкологических больных. В США выживаемость детей с онкологическими заболеваниями повысилась с 45 до 77 %. Изучение лечебных протоколов POG ([P]ediatric [O]ncology [G]roup — группа детской онкологии) за 1974–1990 гг. показало, что из 12 680 пациентов более 50 % получали антрациклины, при этом польза от их применения, безусловно, выше, чем вред от наблюдающейся кардиотоксичности [3].

Если в первые годы использования препаратов данного класса основное внимание уделялось их эффективности и непосредственным токсическим проявлениям, то по мере увеличения числа излеченных пациентов выявились и серьезные отдаленные побочные эффекты этих агентов. Среди них немаловажной оказалась кардиотоксичность, частота которой, как выяснилось еще 20 лет назад, четко коррелирует с суммарной дозой препарата и длительностью наблюдения за пациентами. У взрослых частота застойной сердечной недостаточности и кардиомиопатий составляет 4 % при суммарных дозах антрациклинов 500–550 мг/м2 и 36 % при дозах свыше 600 мг/м2. У детей риск кардиотоксичности также коррелирует с кумулятивной дозой препарата: частота застойной сердечной недостаточности была в 11 раз выше при кумулятивных дозах ≥ 300 мг/м2 в сравнении с дозами < 300 мг/м2. Индуцированная антрациклинами застойная сердечная недостаточность плохо отвечает на терапию, а смертность в течение двух лет после установления этого диагноза превышает 50 % [3].

Изменения в миокарде сначала могут не иметь клинических проявлений, не выявляться обычными методами исследования и лишь позднее они манифестируются нарушениями сократительной функции миокарда и кардиомиопатиями с тяжелой застойной сердечной недостаточностью, заканчивающейся, как правило, фатально у половины больных. Отмечена возможность внезапного проявления кардиотоксичности без каких-либо предшествующих признаков (в том числе изменений ЭКГ) еще до получения больным эмпирически установленной «критической» общекурсовой дозы[3].

В кардиотоксичности, вызываемой антрациклинами, условно можно выделить два периода. В остром периоде осложнения возникают в первые недели проведения химиотерапии. Эти осложнения в детской практике достаточно редки, поскольку дети, как правило, не имеют отягощенного кардиологического анамнеза. Более же грозными и менее изученными являются отсроченные осложнения, наступающие по завершении лечебной программы. Среди них различают ранние, возникающие на первом году наблюдения, и поздние, наблюдающиеся после этого срока. Характерно, что их частота нарастает с увеличением длительности наблюдения. Эти изменения достаточно хорошо изучены у взрослых, тогда как в детской практике имеются лишь единичные исследования. Как правило, у пациентов с острыми кардиологическими проблемами при проведении химиотерапии с антрациклинами регистрируется и поздняя кардиотоксичность[3].

Другие стандартные средства химиотерапии, которые способны вызывать дисфункцию миокарда и СН — это циклофосфамид, цисплатин, ифосфамид и таксаны (паклитаксел и доцетаксел). Циклофосфамидная кардиотоксичность относительно редка и в первую очередь наблюдается у пациентов, получающих большие дозы (>140 мг/кг) перед пересадкой костного мозга. СН обычно возникает в течение нескольких дней после назначения лекарства, и факторы риска включают общую болюсную дозу, пожилой возраст, комбинированную терапию с другими противоопухолевыми средствами и медиастинальным облучением. Некоторые алкилирующие агенты, схожие с циклофосфамидом, такие как цисплатин и ифосфамид, изредка вызывают СН вследствие нескольких патологических эффектов, включая ишемию миокарда. Дополнительно, химиотерапия препаратами платины требует назначения больших внутривенных объемов во избежание платиновой токсичности. Именно эта объёмная перегрузка при уже существующих поражениях миокарда (нежели прямая токсичность) часто приводит к дебютному или повторному эпизоду СН. Доцетаксел, лекарство, часто применяемое при ЗНО молочной железы, в комбинации с другими антрациклинами, циклофосфамидом или трастузумабом, как оказалось, также повышает вероятность СН; однако вклад отдельно взятых препаратов в схемах, включающих несколько лекарственных средств, зачастую оценить сложно. Некоторые доклады предполагали, что таксаны могут быть безопасней для пациентов с уже имеющейся дисфункцией ЛЖ, которым следует избегать антрациклинов, но абсолютные риски кардиотоксичности таксанов неизвестны. Однако идут серьёзные споры относительно больных ЗНО молочной железы, для которых истинное преимущество применения антрациклинов взамен таксанов не столь очевидно, как в случае лечения лимфомы или саркомы. Оценка риск/выгода должна включать как факторы риска отдельно взятых пациентов, так и потенциальную эффективность, основанную на характеристиках опухоли [4].

**Степень тяжести кардиотоксичности**

Своевременность выявления различных вариантов кардиотоксичности определяет успех противоопухолевого лечения, прогноз и продолжительность жизни пациентов. Во многом это зависит от возможности командной работы гематологов с кардиологами, имеющими специализацию в области кардиоонкологии. В соответствии с используемой в клинической практике классификацией нежелательных явлений среди возможных сердечно-сосудистых осложнений выделяют пять степеней с различной тактикой ведения пациента [5].

**I степень** сердечно-сосудистых нежелательных явлений характеризуется, как правило, бессимптомными изменениями сердечно-сосудистой системы, не оказывающими влияния на ее нормальное функционирование и прогноз (бессимптомное утолщение створок аортального клапана с легкой клапанной регургитацией либо стенозом или без таковых по данным визуализации, атриовентрикулярная блокада I степени, бессимптомная левожелудочковая дисфункция, проявляющаяся умеренным повышением NT-proBNP или снижением ФВЛЖ ≥ 50 %, желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, не оказывающая влияние на гемодинамику, полная и неполная блокада правой или левой ветви пучка Гиса). Таким пациентам не требуется лекарственная коррекция выявленных сердечно-сосудистых изменений. Отмена противоопухолевого лечения также не требуется, пациент должен находиться под динамическим амбулаторным наблюдением гематолога и кардиолога.

**II степень** сердечно-сосудистых нежелательных явлений: умеренные изменения (развитие или усугубление артериальной гипертензии, развитие фибрилляции предсердий), требующие лекарственной коррекции. Отмена противоопухолевого лечения не требуется.

**III степень** сердечно-сосудистых нежелательных явлений: тяжелые, значимые, но не угрожающие жизни состояния (гемодинамически значимые стеноз или недостаточность аортального клапана, фибрилляция предсердий, сопровождаемая тяжелой симптоматикой, атриовентрикулярная блокада высокой степени с потерей сознания, развитие инфаркта миокарда, значимое снижение систолической функции левого желудочка — ФВЛЖ < 40 %, впервые возникшие симптомы сердечной недостаточности и т. д.). В этих случаях требуется лекарственная и/или хирургическая коррекция и подбор постоянной сердечно-сосудистой терапии, часто необходима госпитализация. При возникновении сердечно-сосудистых нежелательных явлений III степени следует обсудить вопрос об изменении плана (характера) противоопухолевого лечения вплоть до возможности его полной отмены.

**IV степень** сердечно-сосудистых нежелательных явлений: угрожающие жизни симптомы (развитие кардиогенного шока, тромбоэмболии легочной артерии, тяжелых аритмий, отека легких). В этих случаях показаны срочное вмешательство и отмена противоопухолевого лечения.

**V степень** — летальный исход, связанный с сердечно-сосудистым нежелательным явлением.

**Методы выявления кардиотоксичности**

1. Электрокардиография

Всем больным с онкологическими заболеваниями рекомендуется проведение ЭКГдо начала и после лечения противоопухолевыми химиопрепаратами. Кардиотоксичность химиотерапии может проявляться в виде тахикардии, изменения сегмента ST-T, нарушений ритма и проводимости, а также удлинения продолжительности интервала QT. Удлинение интервала QT может быть вызвано не только противоопухолевыми препаратами, а также электролитными нарушениями, приемом противорвотных лекарственных средств, антибиотиков и др. [1].

1. Трансторакальная эхокардиография

В выявлении субклинической кардиотоксичности большую роль играет трансторакальная ЭхоКГ. У онкологических больных в ходе подготовки к химиотерапии, во время и после терапии ЗНО рекомендуется проведение

ЭхоКГ как одного из наиболее информативных методов диагностики

структурно-функционального состояния сердца. В клинической практике для выявления кардиотоксичности применяются, прежде всего, общепринятые показатели, в частности ФВ ЛЖ по данным ЭхоКГ. В различных исследованиях использовались разные пороговые значения для определения клинически значимого снижения ФВЛЖ [1].

1. Определение биомаркеров

В последние годы в кардиоонкологии с целью оценки риска развития кардиотоксичности на фоне противоопухолевой терапии используются сердечные биомаркеры: тропонины и натрийуретические пептиды [1].

В диагностике инфаркта миокарда в качестве чувствительных и специфических диагностических маркеров широко используются сердечные тропонины, такие как тропонин -T (TnT) и тропонин-I (TnI). Эти биомаркеры стали также использовать длявыявления кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией.В литературе имеются данные чувствительности тропонинов в зависимости от применяемой дозы химиопрепарата. Показано, что повышение

Тропонинов при лечении злокачественных новообразований связано с лечением высокими дозами антрациклинов. На сегодняшний день не определен уровень диагностически значимогоповышения тропонинов как маркеров риска развития кардиотоксичности во время и после химиотерапии. При химиотерапии в качестве маркера кардиотоксичности также используются натрийуретические пептиды (предсердный натрийуретический пептид (ANP), мозговой натрийуретический пептид (BNP) и пептид-предшественник (pro-BNP)). Натрийуретические пептиды представляют собой пептидные гормоны, которые стимулируют натрийурез в ответ на избыточное механическое напряжение или перегрузку объемом полостей сердца. Вместе с тем повышение концентрации биомаркеров указывает на повышенный риск развития кардиотоксичности. В настоящее время нет доказательств для прерывания или отмены химиотерапии, основываясь только на повышении уровня сердечных биомаркеров в процессе лечения [1].

1. Магнитно-резонансная томография

МРТ–один из современных, информативных методов оценки структурно-функционального состояния сердца. Метод позволяет оценить объемы полостей сердца, сократительную функцию миокарда, толщину стенок и др., в связи с чем данный метод является перспективным в оценке субклинической кардиотоксичности. В литературе имеются единичные исследования, в которых показано, что при химиотерапии в кардиомиоцитах развиваются признаки воспаления, которые, как предполагают авторы, являются признаками субклинической кардиотоксичности. По данным рекомендаций, участки рубцевания и фиброза миокарда, полученные с помощью накопления гадолиния в позднюю фазу, возможно, также имеют прогностическое значение в развитии кардиотоксичности [1].

Алгоритм диагностики систолической функции левого желудочка сердца у пациентов, получающих потенциально токсичную противоопухолевую терапию [5] представлен на Рисунке 1.

Преимущества и недостатки каждого из методов обследования пациента с кардиотоксичностью приведены в Таблице 1 (Предлагаемые способы диагностики кардиотоксичности).



Рисунок 1. Алгоритм диагностики систолической функции левого желудочка сердца у пациентов, получающих потенциально токсичную противоопухолевую терапию.

Таблица 1.Предлагаемые способы диагностики кардиотоксичности[4]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Методика | Доступные диагностические критерии | Преимущества | Основные ограничения |
| ЭхоКГ: * 3D ФВ ЛЖ
* 2D ФВ ЛЖ по Симпсону
* GLS
 | ФВ ЛЖ: снижение >10% от нижней границы нормы предполагает кардиотоксичность. GLS: относительное процентное уменьшение >15% от исходного может предполагать риск кардиотоксичности. | Широкая доступность. Отсутствие радиации. Оценка гемодинамики и других сердечных показателей. | Вариабельность результатов у разных исследователей. Качество изображения. GLS: вариабельность у разных поставщиков, технические требования. |
| Радионуклидная диагностика (многопортальная радионуклидная ангиография) | Снижение >10% ФВ ЛЖ, если она была исходно ниже 50% указывает на кардиотоксичность | Воспроизводимость. | Суммарное облучение. Ограниченная структурная и функциональная информация по другим сердечным показателям. |
| МРТ | Обычно применяется, если другие методики не информативны или чтобы подтвердить наличие дисфункции ЛЖ, если ФВ ЛЖ на границе нормы. | Точность, воспроизводимость. Выявление диффузного миокардиофиброза с помощью T1/T2 картирования и оценки внеклеточной объемной доли | Ограниченная доступность. Адаптация пациента (клаустрофобия, задержка дыхания, длительное время захвата). |
| Сердечные биомаркеры: * Тропонин I
* НУП
* NT-proBNP
 | Подъем указывает на пациентов, получающих антрациклины, для которых может быть благоприятно назначение иАПФ. Значение рутинного измерения НУП и NT-proBNP у пациентов группы высокого риска нуждается в дальнейшем изучении. | Точность, воспроизводимость. Широкая доступность. Высокая чувствительность. | Ограниченная доступность. Адаптация пациента (клаустрофобия, задержка дыхания, длительное время захвата). |

**Заключение**

Таким образом, необходим тщательный мониторинг кардиоваскулярной болезни по завершении терапии. Ключевыми элементами, которые должны быть предусмотрены при наблюдении за сердечно-сосудистой системой пациентов, излеченных в детстве от ОП, являются следующие:

* оценка индивидуального риска сердечно-сосудистого заболевания с детальным учетом дозы и типа антрациклинов, лучевых полей и суммарных доз, а также возраста во время терапии;
* оценка дополнительного кардиоваскулярного риска с учетом таких факторов, как дислипидемия, гипертензия, ожирение, курение и отягощенный семейный кардиологический анамнез;
* учет симптомов, связанных с сердечно-сосудистой болезнью, таких как непереносимость физической нагрузки, боли за грудиной, одышка;
* мониторинг функций сердца в начале наблюдения и далее периодически.

Хотя ЭКГ не может регистрировать ранние изменения в сердечной мышце, она включена в обязательный перечень для последующей оценки в динамике.

Все имеющиеся к настоящему времени данные и разработки кардиоонкологии направлены на защиту онкогематологического пациента от кардиологических осложнений, как связанных с кардиотоксичностью противоопухолевого лечения, так и определяемых кардиостатусом каждого пациента. Хаотичное, несистемное кардиологическое обследование приводит к поздней диагностике и не позволяет защитить пациента ни от кардиологических осложнений противоопухолевого лечения, ни от катастроф, связанных с имеющимися заболеваниями сердца. По этой причине важное значение имеет внедрение в клиническую практику разработанных к настоящему времени алгоритмов кардиологического обследования онкогематологических пациентов, методов профилактики осложнений и реабилитации после проведенного противоопухолевого лечения

**Список литературы**

1. Авалян А. А. Диссертационная работа«Изучение субклинических признаков кардиотоксичности с использованием технологии трехмерной оценки деформации миокарда ЛЖ у больных с тройным негативным раком молочной железы в сочетании с АГ и без нее на фоне антрациклинсодержащей химиотерапии» Москва 2020.
2. Яндиева Р.А., Сарибекян Э.К, Мамедов М.Н. Кардиотоксичность при лечении онкологических заболеваний. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний (2018); (6):4-11
3. Кулева С.А., Семиглазова Т.Ю. Кардиоваскулярная токсичность противоопухолевого лечения у детей. Педиатр (2017);(8):130-141.
4. JoseLuisZamorano, PatrizioLancellottiМеморандумESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016. EurupeanHeartJournal (2016), 37: 2768-2801.
5. Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитина И.Г. Кардиоонкология и онкогематология: алгоритмы обследования, профилактика и лечение кардиотоксичности, направления реабилитации. Онкогематология (2021);14(2):239-61.