



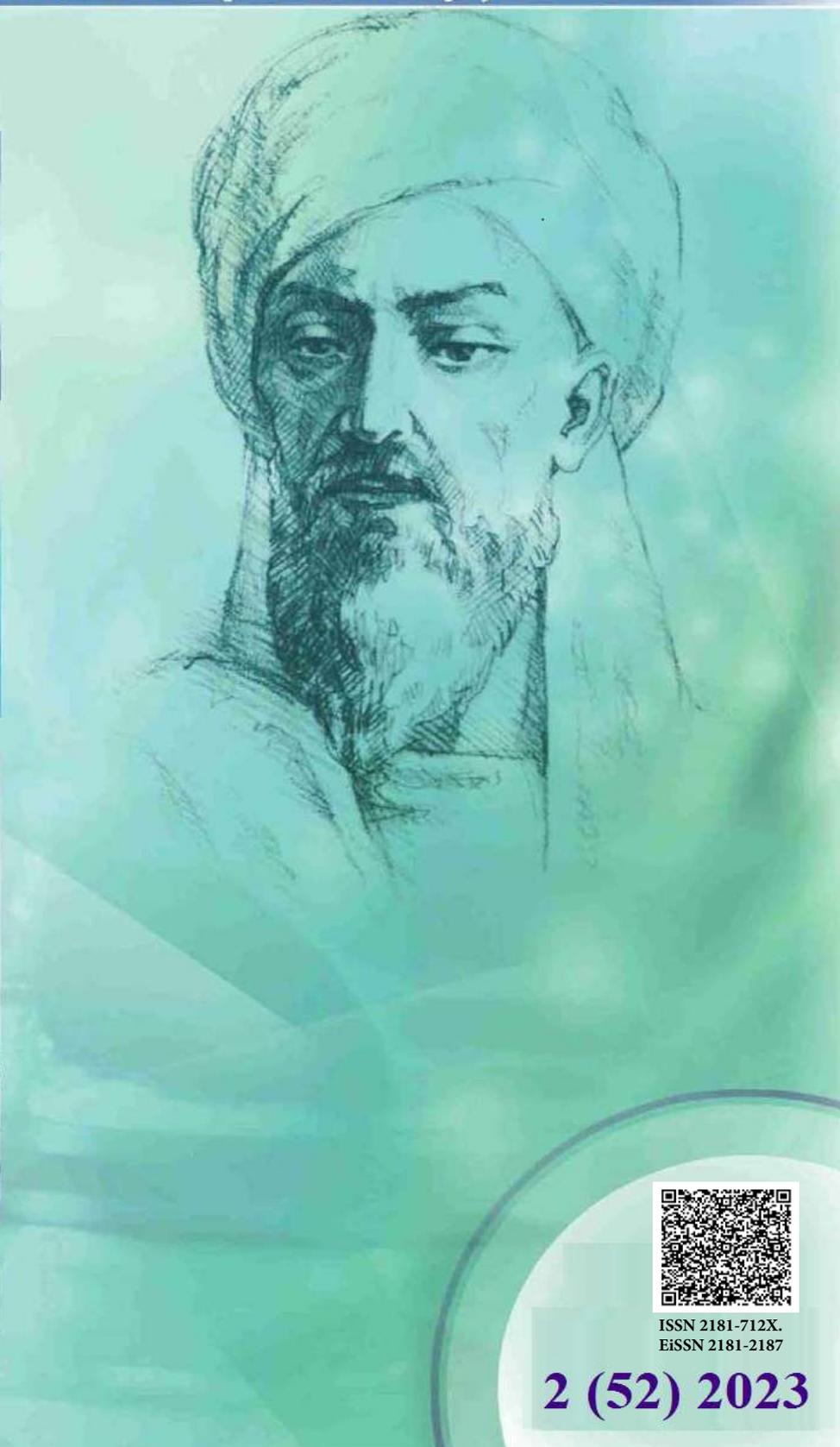
New Day in Medicine
Новый День в Медицине

NDM



TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal



AVICENNA-MED.UZ



ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

2 (52) 2023

**Сопредседатели редакционной
коллекции:**

**Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ**

Ред. коллегия:

М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
Т.А. АСКАРОВ
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
С.И. ИСМОИЛОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Б.Т. РАХИМОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОВЕВ
С.А. ГАФФОРОВ
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОВЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В.И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV (Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

www.bsmi.uz

<https://newdaymedicine.com>

E: ndmuz@mail.ru

Тел: +99890 8061882

**ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE**

Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал

Научно-реферативный,

духовно-просветительский журнал

УЧРЕДИТЕЛИ:

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»**

Национальный медицинский
исследовательский центр хирургии имени
А.В. Вишневского является генеральным
научно-практическим
консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных
изданий, рецензируемых Высшей
Аттестационной Комиссией
Республики Узбекистан
(Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Ташкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

2 (52)

2023

Received: 20.01.2023
Accepted: 10.02.2023
Published: 10.02.2023

УДК 618.19-006.699-08: 632.934.3

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ХИМИРТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Абдурахманов М.М., Хасанова Н.М., Джураева Н.О.

Бухарский Государственный медицинский институт

✓ Резюме

Современное лечение рака молочной железы сопряжено с рисками развития кардиотоксичности. В статье представлены механизмы развития кардиотоксичности на примере препаратов, используемых при лечении рака молочной железы (антрациклины и таргетный препарат - трастузумаб). Представлены методы диагностики, их преимущества и недостатки, алгоритм диагностики и продолжения терапии пациентов, получающих кардиотоксичную терапию рака молочной железы.

Ключевые слова: химиотерапия, таргетная терапия, кардиотоксичность, эхокардиография, доксорубицин, трастузумаб, кардиомиопатия, сердечно-сосудистые осложнения.

MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF CARDIOTOXICITY IN BREAST CANCER CHEMIRTERAPY

Abdurakhmanov M.M., Khasanova N.M., Juraeva N.O.

Bukhara State Medical Institute

✓ Resume

Modern treatment of breast cancer is associated with risks of cardiotoxicity. The article presents the mechanisms of cardiotoxicity development on the example of drugs used in the treatment of breast cancer (anthracyclines and a targeted drug - trastuzumab). Diagnostic methods, their advantages and disadvantages, the algorithm of diagnosis and continuation of therapy of patients receiving cardiotoxic therapy of breast cancer are presented.

Keywords: chemotherapy, targeted therapy, cardiotoxicity, echocardiography, doxorubicin, trastuzumab, cardiomyopathy, cardiovascular complications.

KO'CHIQ BEZI SARATONI KIMYOTERAPIYASIDA KARDIOTOKSIKLIKNI RIVOJLANISH MEXANIZMLARI

Abdurahmonov M.M., Xasanova N.M., Juraeva N.O.

Buxoro davlat tibbiyot institute

✓ Rezyume

Ko'krak bezi saratonini zamonaviy davolash kardiotsik rivojlanish xavfini o'z ichiga oladi. Maqolada ko'krak bezi saratonini davolashda ishlatiladigan dorilar (antratsiklinlar va maqsadli dori - Trastuzumab) misolida kardiotsiklikning rivojlanish mexanizmlari keltirilgan. Diagnostika usullari, ularning afzalliklari va kamchiliklari, ko'krak bezi saratonini uchun kardiotsik terapiya olgan bemorlarni tashxislash va davolashni davom ettirish algoritmi keltirilgan.

Kalit so'zlar: kimyoterapiya, maqsadli terapiya, kardiotsiklik, ekokardiyografiya, doksorubitsin, Trastuzumab, kardiomyopatiya, yurak-qon tomir asoratlari.

Актуальность

Одним из самых распространенных онкологических заболеваний среди женщин является рак молочной железы (РМЖ), на долю которого в структуре онкологической заболеваемости женщин приходится около 20% [2]. Представляют большую теоретическую и практическую значимость характер и механизмы динамических сдвигов цитокинового профиля крови на различных стадиях распространения неоплазии при РМЖ, поскольку именно цитокины являются регуляторами важнейших процессов межклеточного взаимодействия в лимфоидной ткани, в моноцитарно-макрофагальной системе, обладают выраженными местными и дистанционными полимодальными про- и противоонкогенными эффектами [1].

Химиотерапия является одним из основных методов лечения распространенных форм РМЖ. С усовершенствованием и появлением новых способов лечения (химиотерапия, таргетная терапия) наблюдаются хорошие результаты и увеличение выживаемости и сроков безрецидивного периода. Одним из самых частых побочных эффектов некоторых методов химиотерапии РМЖ является кардиотоксичность.

Кардиотоксичность - это снижение сократительной функции сердца, возникающее при терапии рака. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — одни из наиболее частых проявлений токсичности химиотерапии, которые могут быть результатом прямого действия химиотерапии рака на функцию и структуру сердца, особенно если у пациента уже имеются сердечно-сосудистые факторы риска [5, 6]. При лечении РМЖ часто используются антрациклины и таргетный препарат — трастузумаб. Антрациклины играют роль неотъемлемого компонента многих эффективных схем химиотерапии, применяемых с неоадыювантной, адыювантной и паллиативной целью. Исследования у пациентов, переживших РМЖ, подтверждают повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с контрольной группой, не связанной с раком. У пациентов после РМЖ риск развития сердечно-сосудистых заболеваний был приблизительно в 2,4 раза выше. Эти данные указывают на необходимость контролировать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и разрабатывать стратегии по снижению риска смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями, когда они возникают [7]. Частота кардиотоксичности современной химиотерапии, с использованием антрациклина и антрациклин-трастузумаба, обычно составляет менее 5%. Антрациклины вызывают необратимую гибель клеток кардиомиоцитов с характерными ультраструктурными изменениями, включая дегенерацию вакуолей и потерю миофибрилл [10, 11]. В основе антрациклин-индуцированной кардиотоксичности лежит также и не прямое действие, заключающееся в повышенном образовании активных форм кислорода, вызывающих перекисное окисление мембран миоцитов и так называемый «окислительный стресс» [12,13].

Определено, что у большей части больных происходит бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (>5-15%), находясь в пределах референсных значений >50% [8].

Большинство исследователей определяют кардиотоксичность - как снижение ФВ ЛЖ на 10 абсолютных процентов до значений меньше, чем 53%, ассоциированное с химиотерапией, независимо от наличия или отсутствия клинических симптомов сердечной недостаточности. При этом другие причины снижения ФВ ЛЖ должны быть исключены. Снижение ФВ ЛЖ должно быть подтверждено повторным исследованием спустя 2-3 недели. При улучшении ФВ на 5% и более говорят об обратимой дисфункции ЛЖ.

К основным механизмам кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, относят:

- воздействие на систему коагуляции;
- аритмогенный эффект (чаще — путем удлинения интервала QT);
- гипертензивное действие;
- неспецифическое воспаление миокарда и/или перикарда [9].

Более того, если сердечная дисфункция, связанная с антрациклином, обнаруживается на ранней стадии и проводится лечение препаратами от сердечной недостаточности, пациенты часто имеют хорошее функциональное восстановление. И наоборот, если пациенты диагностируются поздно после начала сердечной дисфункции, сердечную недостаточность обычно трудно лечить [14]. В отличие от антрациклинов кардиотоксичность трастузумаба обычно проявляется во время лечения. Обычно считается, что кардиотоксичность, связанная с

трастузумабом, не связана с кумулятивной дозой, хотя сообщалось о двукратной частоте дисфункции ЛЖ, когда пациенты лечились в течение 24 месяцев, а не обычных 12 месяцев [15].

Дисфункция ЛЖ и сердечная недостаточность, вызванная трастузумабом, обычно обратимы при прекращении приема трастузумаба и/или лечении сердечной недостаточности [16].

Эхокардиография обычно используется для оценки структуры и функции сердца у пациентов с онкологическими заболеваниями для выявления и прогнозирования кардиомиопатии и сердечной недостаточности [17-21]. Наиболее часто используемый параметр для мониторинга функции левого желудочка с помощью эхокардиографии — ФВ ЛЖ. Для мониторинга сердечной функции рекомендуется проводить первую контрольную эхокардиографию в конце химиотерапии, а не при пороговой кумулятивной дозе антрациклина. Если у пациента развиваются клинические симптомы кардиотоксичности во время лечения антрациклинами или они протекают бессимптомно с ФВ ЛЖ < 45%, или снижением до исходного уровня 15%, то лечение следует прекратить, чтобы адекватно оценить сердечную функцию пациента и назначить дальнейшее лечение с осторожностью [22].

Прекращение терапии доксорубицином рекомендуется, если ФВ ЛЖ снижается на $\geq 10\%$ от исходного уровня и достигает ФВ ЛЖ $\leq 50\%$. Пациентам с аномальным исходным уровнем ФВ ЛЖ < 50% рекомендуется проводить исследования перед каждым введением доксорубицина [23,24].

При терапии трастузумаба производители рекомендуют исходную оценку ФВ ЛЖ с последующим повторным измерением ФВ ЛЖ каждые 3 месяца (4 цикла) во время лечения и каждые 6 месяцев в течение ближайшего 2-летнего периода после завершения схемы [25].

Сердечные биомаркеры сыворотки все чаще используются для оценки кардиотоксичности во время и после химиотерапии. У пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих химиотерапию в высоких дозах, наблюдалось повышение уровня тропонина I, которое является предиктором последующего снижения ФВ ЛЖ и неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [26]. У пациентов с персистирующим увеличением тропонина I после завершения химиотерапии имеется высокий риск для последующих событий [27]. Пациенты с РМЖ, получавшие трастузумаб, у которых наблюдается повышение тропонина I, демонстрируют недостаточное восстановление ФВ ЛЖ, несмотря на терапию сердечной недостаточности [28].

Таким образом, учитывая тенденцию к увеличению заболеваемости злокачественными новообразованиями и увеличению продолжительности жизни пациента после проведения химиотерапевтического лечения, вопрос о параллельной защите сердечно-сосудистой системы, как во время лечения, так и в дальнейшем, является актуальным. Для улучшения долгосрочных результатов и качества жизни необходимо уравнивать ожидаемые преимущества лечения рака с риском сердечно-сосудистых заболеваний, связанным с лечением и конкретным пациентом, и определять стратегии предотвращения кардиотоксичности. В настоящее время проводят многочисленные исследования по раннему выявлению повреждений сердца и определению препаратов, способных защитить от возможного повреждающего действия. Повышение осведомленности о нарушениях сердечно-сосудистой системы, связанных с кардиотоксичным лечением рака, позволило продвинуться в направлении новых междисциплинарных подходов к кардиоонкологической помощи пациентам с РМЖ. Во всех случаях необходимо придерживаться принципа «не навреди» и пациентам, которые проходят или уже прошли химиотерапевтическое лечение, рекомендовать посещение кардиолога, обследование и лечение препаратами с доказанной эффективностью.

Состояние иммунной системы пациента и способность проводимого лечения влиять на эффекторное и супрессорное звенья иммунитета во многих случаях определяют прогноз заболевания и успех различных видов противоопухолевой терапии, включая таргетную и химиотерапию [2]. Установлено, что клиническая эффективность различных химиопрепаратов во многих случаях зависит не только от их прямого цитостатического и/или цитотоксического действия на опухолевые клетки, но и от их способности модулировать фенотип опухолевых клеток и воздействовать на противоопухолевый иммунный ответ. Решающее значение при этом имеет исходное состояние иммунной системы организма и ее реакция на проводимое лечение [1]. Анализируя данные ряда лекторов, следует заключить, что использование полихимиотерапии в комплексном традиционном лечении больных РМЖ, также усугубляло развитие иммунодефицитного состояния, на что указывали приведенные исследования, ряда

показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета в динамике лечения пациенток. Поэтому важным является, изучение динамики дисфункции иммунной системы в процессе лечения и коррекция этих изменений с целью достижения хороших результатов проводимого химиотерапевтического лечения. Выявление связи динамических показателей цитокиновой системы и характера их изменений в процессе противоопухолевой терапии с эффективностью проводимого лечения может помочь в установлении прогностических и предиктивных иммунологических маркеров, разработке индивидуальных подходов к лечению больных РМЖ и повышению его эффективности[1,2].

В связи с вышеизложенным очевидна целесообразность дальнейшего патогенетического обоснования использования в комплексной терапии РМЖ фармакологических препаратов, обладающих одновременно свойствами иммуномодуляторов, антиоксидантов, мембранопротекторов и детоксикантов.

Заключение

Также необходимо в случае развития кардиотоксичности на фоне химиотерапии провести лечение в соответствии с общепринятыми рекомендациями по сердечной недостаточности. К базовым препаратам необходимо отнести иАПФ, БРА, бета-блокаторы, антагонисты альдостерона. Следует отметить, что проблема поиска потенциального терапевтического препарата остается открытой, и требует своего разрешения. Дальнейшие исследования в этом направлении могут способствовать разработке новой эффективной тактики в профилактике и лечению этого осложнения химиотерапевтического лечения РМЖ. Поэтому целесообразным является, выявление иммунологических нарушений у больных с РМЖ, которые улучшив прогностическую информативность могут быть основанием для разработки алгоритма профилактики и коррекции иммунной дисфункции в комплексной терапии, с целью предотвращения развития кардиотоксичности в период химиотерапии, что позволит в значительно улучшить результаты лечения у пациенток с РМЖ. Вышеизложенное убедительно свидетельствует о целесообразности дальнейшего изучения патогенеза РМЖ, закономерностей развития дисфункции иммунного и цитокинового статусов на различных стадиях развития РМЖ, что позволит расширить существующие принципы диагностики, прогнозирования осложнений и повысит результативность комплексной терапии РМЖ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Беляева Н.Н., с соавт., Иммунорегуляторные клетки как потенциальные биомаркеры рака. Вестник Казанского НМУ — 2016. — №3. С. 185-191.
2. Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Кардиотоксичность химиотерапии // Сердце: журнал для практикующих врачей. — 2016. — Т. 5, №1. — С. 50-57.
3. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Кириллова М.Ю., и др. Риск развития артериальной гипертонии у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне противоопухолевого лечения // Consilium Medicum. — 2016. — Т. 18, №1. — С. 16-20.
4. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Кириллова М.Ю., и др. Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания: поиск решений новых проблем // Системные гипертензии. — 2015. — Т. 12, №2. — С. 6-7.
5. Ewer M., Ewer S. Cardiotoxicity of anticancer treatments // Nat. Rev. Cardiol. — 2015. — Vol. 12. — P. 547-558.
6. Armstrong G.T., Oeffinger K.C., Chen Y., et al. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer // J. Clin. Oncol. — 2013. — Vol. 31, №29. — P. 3673-3680.
7. Priorities in the Cardiovascular Care of Breast Cancer Survivors, Bonnie Ky, Show More // J. of Oncology Practice. — 2018. — Vol. 14, №4. — P. 205-211.
8. Khouri M.G., Douglas P.S., Mackey J.R., et al. Cancer therapy-induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues // Circulation. — 2012. — Vol. 126, №23. — P. 2749-2763.
9. Maria Florescu et al. Chemotherapy-induced Cardiotoxicity // J. Clin. Medic. — 2013. — Vol. 8, №1. — P. 59-67.

10. Billingham M.E., Mason J.W., Bristow M.R., Daniels J.R. Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes // *Cancer Treat Rep.* — 1978. — Vol. 62, №6. — P. 865-872.
11. Mackay B., Ewer M.S., Carrasco C.H., Benjamin R.S. Assessment of anthracycline cardiomyopathy by endomyocardial biopsy // *Ultrastruct Pathol.* — 1994. — Vol. 18, №1-2. — P. 203-211.
12. Elzbieta Sadurska. Current Views on Anthracycline Cardiotoxicity in Childhood Cancer Survivors // *Pediatr Cardiol.* — 2015. — Vol. 36. — P. 1112-1119.
13. Maria Florescu et al. Chemotherapy-induced Cardiotoxicity // *J. Clin. Medic.* — 2013. — Vol. 8, №1. — P. 59-67.
14. Cardinale D., Colombo A., Lamantia G., et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy // *J. Am. Coll Cardiol.* — 2010. — Vol. 55. — P. 213-220.
15. de Azambuja E., Procter M.J., van Veldhuisen D.J., et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01) // *J. Clin. Oncol.* — 2014. — Vol. 32. — P. 2159-2165.
16. Suter T.M., Procter M., van Veldhuisen D.J., et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial // *J. Clin. Onco.* — 2007. — Vol. 25. — P. 3859-3865.
17. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., et al.: 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* — 2016. — Vol. 37. — P. 2768-2801.
18. Armenian S.H., Lacchetti C., Barac A., et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Oncol.* — 2017. — Vol. 35. — P. 893-911.
19. Yeh E.T., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management // *J. Am. Coll Cardiol.* — 2009. — Vol. 53. — P. 2231-2247.
20. Daher I.N., Kim C., Saleh R.R. et al. Prevalence of abnormal echocardiographic findings in cancer patients: a retrospective evaluation of echocardiography for identifying cardiac abnormalities in cancer patients // *Echocardiography.* — 2011. — Vol. 28. — P. 1061-1067.
21. Cheitlin M.D., Armstrong W.F., Aurigemma G.P., et al. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography) // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* — 2003. — Vol. 16. — P. 1091-1110.
22. Cai F., Luis MAF, Lin X., et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment // *Mol Clin. Oncol.* — 2019. — Vol. 11, №1. — P. 15-23.
23. Choi B.W., Berger H.J., Schwartz P.E., et al. Serial radionuclide assessment of doxorubicin cardiotoxicity in cancer patients with abnormal baseline resting left ventricular performance // *J. Am. Heart.* — 1983. — Vol. 106, №4, Pt 1. — P. 638-43.
24. Mitani I., Jain D., Joska T.M., et al. Doxorubicin cardiotoxicity: prevention of congestive heart failure with serial cardiac function monitoring with equilibrium radionuclide angiocardiology in the current era // *J. Nucl Cardiol.* — 2003. — Vol. 10, №2. — P. 132-139.
25. Avelar E., Strickland C.R., Rosito G. Role of Imaging in Cardio-Oncology // *J. Curr Treat Options Cardiovasc Med.* — 2017. — Vol. 19, №6. — P. 46.
26. Cardinale D., Sandri M.T., Martinoni A., et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treated with high-dose chemotherapy // *J. Annal Oncol.* — 2002. — Vol. 13. — P. 710-715.
27. Cardinale D., Sandri M.T., Colombo A., et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy // *Circulation.* — 2004. — P. 2749-2754.
28. Cardinale D., Colombo A., Torrisi R., et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: Clinical and prognostic implications of troponin I evaluation // *J. Clin. Oncol.* — 2010. — Vol. 28. — P. 3910-3916.

Поступила 20.01.2023

