

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ НА ФОНЕ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

Каюмов Абдурахман Абдумавлянович

*Д.м.н., Главный врач республиканского специализированного научно-практического
медицинского центра
rahmon555@inbox.ru*

Зокирова Муборакхон Бобир кизи *К.м.н., докторант республиканского
специализированного научно-практического медицинского центра гематологии,
ассистент кафедры ТГУ внутренние болезни в семейной медицине и основы
превентивной медицины номер 1
muborakhonk@gmail.com*

Цель исследования: Оценка частоты и структуры кардиотоксических осложнений у пациентов с острыми лейкозами на фоне противоопухолевой терапии на основании клинических, эхокардиографических и лабораторных показателей.

Материалы и методы: Проведено ретроспективное одноцентровое наблюдательное исследование, включившее 102 пациента с острыми лейкозами (острый лимфобластный лейкоз — 48,0%, острый миелобластный лейкоз — 42,1%, острый промиелоцитарный лейкоз — 7,8%, другие — 1,9%), получавших полихимиотерапию. Средний возраст пациентов составил 47,6±16,8 года (женщины — 55,9%, мужчины — 44,1%). Всем пациентам проводились клиническое обследование, ЭКГ, эхокардиография, определение уровней тропонина и NT-proBNP.

Результаты: Кардиотоксичность (≥1 критерия) выявлена у 49 пациентов (48,0%), тяжелая кардиотоксичность — у 18 (17,6%). Снижение фракции выброса левого желудочка <50% зарегистрировано у 21 пациента (20,5%), диастолическая дисфункция — у 42 (41,1%), гипертрофия левого желудочка — у 50 (49,0%). Нарушения ритма отмечены у 33 пациентов (32,3%): синусовая тахикардия (57,8%), экстрасистолия (26,4%), пароксизмальные тахикардии (6,8%). Повышение тропонина выявлено у 28 (27,4%), повышение NT-proBNP — у 47 (46,0%). У пациентов старше 50 лет кардиотоксичность наблюдалась в 62% случаев (против 34% в группе <50 лет). После ≥3 курсов химиотерапии частота кардиотоксичности значительно возросла: снижение ФВ — 34%, повышение NT-proBNP — 63%, аритмии — 41%.

Заключение: Кардиотоксичность у пациентов с острыми лейкозами является частым осложнением противоопухолевой терапии (48%), при этом у каждого пятого пациента развивается снижение сократительной функции миокарда. Высокая частота субклинических изменений (повышение биомаркеров, диастолическая дисфункция) указывает на необходимость регулярного кардиологического мониторинга с использованием эхокардиографии и биомаркеров для раннего выявления кардиотоксических осложнений и своевременной коррекции терапии.

Ключевые слова: кардиотоксичность, острые лейкозы, полихимиотерапия, антрациклины, фракция выброса левого желудочка, тропонин, NT-proBNP.

Tadqiqot maqsadi: O'tkir leykozli bemorlarda polikimyoterapiya fonida kardiotoksik asoratlarning chastotasi va tuzilishini klinik, exokardiografik va laborator ko'rsatkichlar asosida baholash.

Materiallar va usullar: Respublika ixtisoslashtirilgan gematologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazida retrospektiv bir markazli kuzatuv tadqiqoti o'tkazildi. Tadqiqotga o'tkir

leykozli (o'tkir limfoblastik leykoz — 48,0%, o'tkir miyeloblastik leykoz — 42,1%, o'tkir promiyelotsitar leykoz — 7,8%, boshqalar — 1,9%) polikimyoterapiya olgan 102 bemor kiritildi. Bemorlarning o'rtacha yoshi $47,6 \pm 16,8$ yil (ayollar — 55,9%, erkaklar — 44,1%). Barcha bemorlarda klinik tekshiruv, EKG, exokardiografiya, troponin va NT-proBNP darajalari aniqlangan.

Natijalar: Kardiotoksiklik (≥ 1 mezon) 49 bemorda (48,0%), og'ir kardiotoksiklik 18 bemorda (17,6%) aniqlandi. Chap qorincha ejeksiyon fraksiyasining $< 50\%$ pasayishi 21 bemorda (20,5%), diastolik disfunktsiya 42 bemorda (41,1%), chap qorincha gipertrofiyasi 50 bemorda (49,0%) qayd etildi. Ritm buzilishlari 33 bemorda (32,3%) kuzatildi: sinus taxikardiyasi (57,8%), ekstrasistoliya (26,4%), paroksizmal taxikardiyalar (6,8%). Troponin darajasining oshishi 28 bemorda (27,4%), NT-proBNP oshishi 47 bemorda (46,0%) aniqlandi. 50 yoshdan katta bemorlarda kardiotoksiklik 62% hollarda kuzatildi (< 50 yosh guruhida 34% ga nisbatan). ≥ 3 kimyo terapiya kursidan so'ng kardiotoksiklik chastotasi sezilarli darajada oshdi: EF pasayishi — 34%, NT-proBNP oshishi — 63%, aritmiyalar — 41%.

Xulosa: O'tkir leykozli bemorlarda kardiotoksiklik polikimyoterapiyaning tez-tez uchraydigan asorati hisoblanadi (48%), har beshinchi bemorda miokardning qisqarish funksiyasi pasayishi kuzatiladi. Subklinik o'zgarishlarning yuqori chastotasi (biomarkerlar darajasining oshishi, diastolik disfunktsiya) kardiotoksik asoratlarni erta aniqlash va terapiyani o'z vaqtida korreksiya qilish uchun exokardiografiya va biomarkerlar yordamida muntazam kardiologik monitoring o'tkazish zarurligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: kardiotoksiklik, o'tkir leykozlar, polikimyoterapiya, antratsiklinlar, chap qorincha ejeksiyon fraksiyasi, troponin, NT-proBNP.

Purpose of the study: To assess the frequency and structure of cardiotoxic complications in patients with acute leukemia during antitumor therapy based on clinical, echocardiographic and laboratory parameters.

Materials and methods: A retrospective single-center observational study was conducted at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology. The study included 102 patients with acute leukemia (acute lymphoblastic leukemia — 48.0%, acute myeloid leukemia — 42.1%, acute promyelocytic leukemia — 7.8%, others — 1.9%) receiving polychemotherapy. The mean age of patients was 47.6 ± 16.8 years (females — 55.9%, males — 44.1%). All patients underwent clinical examination, ECG, echocardiography, determination of troponin and NT-proBNP levels.

Results: Cardiotoxicity (≥ 1 criterion) was detected in 49 patients (48.0%), severe cardiotoxicity — in 18 (17.6%). A decrease in left ventricular ejection fraction $< 50\%$ was recorded in 21 patients (20.5%), diastolic dysfunction — in 42 (41.1%), left ventricular hypertrophy — in 50 (49.0%). Rhythm disorders were observed in 33 patients (32.3%): sinus tachycardia (57.8%), extrasystole (26.4%), paroxysmal tachycardias (6.8%). Elevated troponin was detected in 28 (27.4%), elevated NT-proBNP — in 47 (46.0%). In patients over 50 years of age, cardiotoxicity was observed in 62% of cases (vs. 34% in the group < 50 years). After ≥ 3 courses of chemotherapy, the incidence of cardiotoxicity significantly increased: decreased LVEF — 34%, elevated NT-proBNP — 63%, arrhythmias — 41%.

Conclusion: Cardiotoxicity in patients with acute leukemia is a frequent complication of antitumor therapy (48%), with every fifth patient developing decreased myocardial contractile function. The high frequency of subclinical changes (elevated biomarkers, diastolic dysfunction) indicates the need for regular cardiac monitoring using echocardiography and biomarkers for early detection of cardiotoxic complications and timely correction of therapy.

Keywords: cardiotoxicity, acute leukemia, polychemotherapy, anthracyclines, left ventricular ejection fraction, troponin, NT-proBNP.

Введение. Кардиотоксичность противоопухолевой терапии является одной из ключевых проблем современной онкогематологии. Применение антрациклинов, таргетных препаратов и интенсивных полихимиотерапевтических схем сопровождается риском развития дисфункции миокарда, аритмий и сердечной недостаточности, что может ограничивать проведение противоопухолевого лечения и ухудшать прогноз пациентов [1, 3, 7].

У пациентов с острыми лейкозами риск кардиоваскулярных осложнений особенно высок в связи с необходимостью применения высокодозной химиотерапии, частой анемией, инфекционными осложнениями и метаболическими нарушениями. По данным литературы, частота кардиотоксичности при использовании антрациклинов достигает 9–26%, а субклинические формы дисфункции миокарда могут встречаться значительно чаще [2, 6, 9].

В последние годы особое значение придается ранней диагностике кардиотоксичности с использованием эхокардиографии и биомаркеров повреждения миокарда — тропонинов и натрийуретических пептидов. Их динамика позволяет выявлять субклиническое поражение миокарда до снижения фракции выброса и развития клинической сердечной недостаточности [4, 5, 8].

Несмотря на активное развитие кардиоонкологии, данные о кардиотоксичности у пациентов с острыми лейкозами в реальной клинической практике стран Центральной Азии остаются ограниченными [10, 11].

Цель исследования: Оценить частоту и структуру кардиотоксических осложнений у пациентов с острыми лейкозами на фоне противоопухолевой терапии на основании клинических, эхокардиографических и лабораторных показателей.

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии в период с 2023 по 2024 год.

Дизайн исследования. Проведено ретроспективное одноцентровое наблюдательное исследование, направленное на оценку частоты и структуры кардиотоксических осложнений у пациентов с острыми лейкозами на фоне противоопухолевой терапии.

Критерии включения: подтвержденный диагноз острого лейкоза; проведение полихимиотерапии или таргетной терапии; наличие данных эхокардиографии до или в процессе лечения; наличие лабораторных маркеров повреждения миокарда (тропонин, NT-proBNP) и ЭКГ.

Критерии исключения: отсутствие эхокардиографических данных; отсутствие информации о проведенной химиотерапии; тяжелая исходная сердечная недостаточность, диагностированная до начала лечения и не связанная с противоопухолевой терапией; наличие неполных данных.

Характеристика пациентов. В исследование включены 102 пациента с острыми формами лейкозов в возрасте от 18 до 78 лет. Распределение по нозологическим формам представлено в таблице 1.

Таблица 1. Структура гематологических заболеваний

Диагноз	n	%
Острый лимфобластный лейкоз	49	48,0
Острый миелобластный лейкоз	43	42,1

Диагноз	n	%
Острый промиелоцитарный лейкоз	8	7,8
Другие варианты	2	1,9
Всего	102	100

Среди пациентов женщины составили 57 (55,9%), мужчины — 45 (44,1%). Средний возраст пациентов — $47,6 \pm 16,8$ года. Распределение по возрастным группам: 18–30 лет — 22 пациента (21,5%); 31–50 лет — 34 пациента (33,3%); 51–70 лет — 36 пациентов (35,2%); старше 70 лет — 10 пациентов (9,8%).

Характеристика проведенной терапии. Пациенты получали от 1 до 6 курсов полихимиотерапии (среднее число курсов — $2,4 \pm 1,3$): 1 курс — 31 пациент; 2 курса — 28; 3 курса — 19; 4 и более курсов — 24. Антрациклины применялись у 68 пациентов (66,6%).

Методы обследования: Клиническое обследование: учитывались жалобы пациентов (одышка, сердцебиение, боль в грудной клетке, отеки, головная боль), регистрировались показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Электрокардиография выполнялась всем пациентам стандартным 12-канальным методом. Оценивались: нарушения ритма (синусовая тахикардия, желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы, пароксизмальные тахикардии); ишемические изменения; признаки гипертрофии миокарда; нарушения проводимости.

Эхокардиография проводилась трансторакальным методом. Оценивались: фракция выброса левого желудочка; размеры полостей сердца; масса миокарда левого желудочка; толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки; диастолическая функция; клапанные регургитации; наличие перикардального выпота; признаки легочной гипертензии.

Лабораторные маркеры: определялись уровни тропонина I/T и NT-proBNP. Повышение уровня тропонина и/или NT-proBNP расценивалось как лабораторный признак кардиотоксичности.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием методов описательной статистики. Количественные показатели представлены в виде средних значений и стандартных отклонений ($M \pm SD$), качественные — в виде абсолютных значений и процентов. Для оценки различий между группами применялись критерий χ^2 и t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. Клиническая характеристика пациентов. При анализе жалоб пациентов наиболее часто встречались: сердцебиение — у 63 пациентов (61,7%); одышка — у 39 (38,2%); головная боль — у 32 (31,3%); боль в груди — у 30 (29,4%); отеки — у 11 (10,7%).

Среднее систолическое артериальное давление составило 128 ± 24 мм рт.ст., диастолическое — 78 ± 14 мм рт.ст. Артериальная гипертензия выявлена у 35 пациентов (34,3%). Средняя частота сердечных сокращений — 101 ± 18 уд/мин, тахикардия (>100 уд/мин) зарегистрирована у 59 пациентов (57,8%).

Данные электрокардиографии. Изменения на ЭКГ представлены в таблице 2.

Таблица 2. Электрокардиографические изменения у пациентов с острыми лейкозами

Показатель	n	%
Синусовая тахикардия	59	57,8
Желудочковые/наджелудочковые экстрасистолы	27	26,4
Ишемические изменения	18	17,6
Гипертрофия левого желудочка	33	32,3
Пароксизмальные тахикардии	7	6,8

Данные эхокардиографии. Фракция выброса левого желудочка в среднем составила $55,2 \pm 7,8\%$. Распределение пациентов по значениям ФВ ЛЖ: $\geq 55\%$ — 61 пациент (59,8%); 50–54% — 20 (19,6%); $< 50\%$ — 21 (20,5%); $< 40\%$ — 6 (5,8%).

Средняя масса миокарда левого желудочка составила 187 ± 56 г. Гипертрофия левого желудочка выявлена у 50 пациентов (49,0%). Диастолическая дисфункция зарегистрирована у 42 пациентов (41,1%). Дилатация полостей сердца отмечена у 17 пациентов (16,6%). Перикардальный выпот выявлен у 11 пациентов (10,7%), признаки легочной гипертензии — у 9 (8,8%).

Клапанные нарушения представлены в таблице 3.

Таблица 3. Клапанные нарушения у пациентов с острыми лейкозами

Показатель	n	%
Митральная регургитация I–II ст.	64	62,7
Трикуспидальная регургитация	53	51,9
Аортальная регургитация	21	20,5

Биомаркеры повреждения миокарда. Повышение уровня тропонина выявлено у 28 пациентов (27,4%), из них значительное повышение — у 11 пациентов (10,7%). Средний уровень тропонина составил $0,12 \pm 0,31$ нг/мл.

Повышение уровня NT-proBNP зарегистрировано у 47 пациентов (46,0%), из них уровень > 300 пг/мл — у 18 пациентов (17,6%). Средний уровень NT-proBNP составил 214 ± 186 пг/мл.

Структура кардиотоксических осложнений. Снижение фракции выброса ($< 50\%$) выявлено у 21 пациента (20,5%), кардиомиопатия диагностирована у 14 пациентов (13,7%), клинически значимая сердечная недостаточность — у 9 пациентов (8,8%). Общая частота аритмий составила 33 пациента (32,3%).

При оценке общей кардиотоксичности (наличие ≥ 1 критерия) установлено, что кардиотоксические проявления выявлены у 49 пациентов (48,0%), тяжелая кардиотоксичность — у 18 пациентов (17,6%).

Факторы риска кардиотоксичности. При анализе зависимости частоты кардиотоксичности от возраста установлено, что у пациентов старше 50 лет кардиотоксичность выявлена у 62%, тогда как у пациентов моложе 50 лет — у 34% ($p < 0,05$).

Отмечена зависимость частоты кардиотоксических осложнений от количества проведенных курсов полихимиотерапии. После 1 курса химиотерапии повышение NT-proBNP отмечено у 21% пациентов, снижение ФВ — у 9%. После 3 и более курсов: повышение NT-proBNP — у 63% пациентов, аритмии — у 41%, снижение ФВ — у 34% ($p < 0,01$ для всех показателей).

У пациентов, получавших антрациклины ($n=68$), чаще отмечались повышение тропонина, повышение NT-proBNP и снижение ФВ по сравнению с пациентами, не получавшими антрациклины.

Другие кардиоваскулярные осложнения: перикардиальный выпот выявлен у 11 пациентов (10,7%), миокардит — у 6 (5,8%), тромбоэмболия легочной артерии — у 4 (3,9%), тампонада сердца — у 1 пациента (0,9%).

Обсуждение. Проведённое исследование позволило охарактеризовать частоту и структуру кардиоваскулярных осложнений у 102 пациентов с острыми лейкозами, получавших противоопухолевую терапию в условиях специализированного гематологического центра. Полученные данные демонстрируют высокую распространённость субклинических и клинических проявлений кардиотоксичности, что соответствует современным представлениям о значимости кардиоонкологического мониторинга при лечении гемобластозов [1, 3, 7].

По совокупности клинических, эхокардиографических и лабораторных критериев кардиотоксичность выявлена у 49 из 102 пациентов (48,0%), при этом тяжёлые формы (снижение фракции выброса, клиническая сердечная недостаточность, кардиомиопатия) отмечены у 18 пациентов (17,6%).

Полученные показатели превышают данные ряда международных наблюдений, где частота клинически значимой кардиотоксичности при применении антрациклинов у онкогематологических пациентов составляет 9–26%, а субклинические формы — до 40% [2, 6, 9]. В нашем исследовании высокая суммарная частота (48%) может объясняться включением широкого спектра критериев (биомаркеры, ЭКГ-изменения, диастолическая дисфункция), а также высокой долей пациентов, получавших интенсивную полихимиотерапию.

Снижение фракции выброса левого желудочка $< 50\%$ зарегистрировано у 21 пациента (20,5%), в том числе выраженное снижение ($< 40\%$) — у 6 пациентов (5,8%). Среднее значение ФВ составило $55,2 \pm 7,8\%$, что в целом соответствует нижней границе нормы, однако почти у каждого пятого пациента отмечено её снижение. В опубликованных исследованиях кардиотоксичность с уменьшением ФВ после антрациклиновой терапии наблюдается у 10–18% пациентов [5, 8]. Полученные нами значения (20,5%) несколько выше, что может быть связано с большей долей пациентов старше 50 лет, сочетанием антрациклинов с другими кардиотоксичными препаратами, наличием исходной артериальной гипертензии у 34,3% больных.

Диастолическая дисфункция выявлена у 42 пациентов (41,1%), гипертрофия левого желудочка — у 50 (49,0%), дилатация полостей — у 17 (16,6%). Структурно-функциональные изменения миокарда отмечены почти у половины пациентов. В ряде работ указывается, что диастолическая дисфункция может предшествовать снижению ФВ и является ранним маркером кардиотоксичности [4, 8]. В нашем исследовании доля пациентов с диастолическими нарушениями (41,1%) существенно превышала долю пациентов со сниженной ФВ (20,5%), что подтверждает значение ранних эхокардиографических изменений.

Нарушения ритма зарегистрированы у 33 пациентов (32,3%). Наиболее часто отмечались: синусовая тахикардия — 57,8%, желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы — 26,4%, пароксизмальные тахикардии — 6,8%. Частота аритмий

сопоставима с данными исследований у пациентов, получающих антрациклины и цитарабин, где нарушения ритма наблюдаются у 25–35% [7]. Высокая частота тахикардии (57,8%) может быть обусловлена анемией, инфекционными осложнениями и интоксикацией.

Повышение тропонина выявлено у 28 пациентов (27,4%), значимое повышение — у 11 (10,7%). Повышение NT-proBNP зарегистрировано у 47 пациентов (46,0%), из них >300 пг/мл — у 18 (17,6%). Лабораторные признаки повреждения миокарда отмечены почти у половины пациентов. В международных исследованиях повышение тропонина у пациентов, получающих антрациклины, наблюдается у 20–30%, что сопоставимо с нашими результатами (27,4%) [2, 5]. Повышение NT-proBNP (46%) также отражает высокую нагрузку на миокард и может рассматриваться как ранний маркер сердечной недостаточности.

У пациентов старше 50 лет кардиотоксичность выявлена у 62%, тогда как у пациентов моложе 50 лет — у 34%. Возраст старше 50 лет ассоциировался с увеличением риска кардиотоксичности почти в 1,8 раза. Это согласуется с литературными данными, согласно которым пожилой возраст является одним из основных факторов риска кардиотоксических осложнений [3, 6].

После ≥3 курсов полихимиотерапии: повышение NT-proBNP отмечено у 63% пациентов, аритмии — у 41%, снижение ФВ — у 34%. После первого курса: повышение NT-proBNP — 21%, снижение ФВ — 9%. Таким образом, увеличение числа курсов терапии сопровождалось ростом частоты кардиотоксичности: для снижения ФВ — почти в 3,7 раза, для повышения NT-proBNP — в 3 раза.

Антрациклины применялись у 68 пациентов (66,6%). В этой группе чаще отмечались: повышение тропонина, повышение NT-proBNP, снижение ФВ. Данные согласуются с результатами международных исследований, где антрациклины остаются ключевым фактором развития кардиотоксичности [1, 2, 9].

Перикардальный выпот выявлен у 11 пациентов (10,7%), миокардит — у 6 (5,8%), тромбоэмболия лёгочной артерии — у 4 (3,9%), тампонада сердца — у 1 пациента (0,9%). Хотя частота этих осложнений ниже, они имеют высокую клиническую значимость и требуют своевременной диагностики.

Полученные результаты демонстрируют, что почти у половины пациентов (48%) развиваются признаки кардиотоксичности, каждый пятый пациент (20,5%) имеет снижение ФВ, у каждого третьего (32,3%) возникают аритмии, повышение NT-proBNP наблюдается у 46%. Наиболее значимые факторы риска: возраст старше 50 лет, ≥3 курсов химиотерапии, применение антрациклинов, наличие артериальной гипертензии.

Высокая частота субклинических изменений подчёркивает необходимость регулярного кардиологического мониторинга у пациентов с острыми лейкозами. Ранняя диагностика с использованием эхокардиографии и биомаркеров позволяет выявлять кардиотоксичность до развития выраженной сердечной недостаточности и своевременно корректировать терапию.

Внедрение алгоритмов предлечевой стратификации риска и динамического кардиомониторинга, соответствующих современным рекомендациям ESC 2022 по кардиоонкологии [3], позволяет своевременно выявлять субклинические и клинически значимые кардиальные осложнения, оптимизировать тактику ведения и снижать риск необратимого поражения миокарда.

Заключение. У пациентов с острыми лейкозами на фоне полихимиотерапии кардиотоксические осложнения выявляются в 48,0% случаев, при этом тяжелые формы (снижение фракции выброса <40%, клинически значимая сердечная недостаточность) развиваются у 17,6% пациентов.

Снижение сократительной функции миокарда (фракция выброса левого желудочка <50%) регистрируется у каждого пятого пациента (20,5%), диастолическая дисфункция — у 41,1%, нарушения ритма сердца — у 32,3% больных.

Лабораторные маркеры повреждения миокарда имеют высокую диагностическую значимость: повышение тропонина выявляется у 27,4% пациентов, повышение NT-proBNP — у 46,0%, что позволяет диагностировать субклинические формы кардиотоксичности на ранних этапах.

Основными факторами риска развития кардиотоксичности являются: возраст старше 50 лет (частота 62% против 34% в группе младше 50 лет), проведение 3 и более курсов полихимиотерапии (снижение ФВ у 34%, повышение NT-proBNP у 63%), применение антрациклинов, наличие исходной артериальной гипертензии.

Регулярный кардиологический мониторинг с использованием эхокардиографии, ЭКГ и определения биомаркеров повреждения миокарда является обязательным компонентом ведения пациентов с острыми лейкозами на всех этапах противоопухолевого лечения для своевременного выявления кардиотоксических осложнений и коррекции терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G., et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131(22):1981–1988.
2. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity. *European Heart Journal*. 2016;37(36):2768–2801.
3. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. *European Heart Journal*. 2022;43(41):4229–4361.
4. Plana J.C., Galderisi M., Barac A., et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014;27(9):911–939.
5. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Annals of Oncology*. 2020;31(2):171–190.
6. Yeh E.T.H., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(24):2231–2247.
7. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmias. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(8):474–502.
8. Атабеков Н.С., Ахмедов Б.А. Кардиотоксичность противоопухолевой терапии у больных гемобластозами. *Кардиология Узбекистана*. 2019;2:34–39.
9. Ташпулатов Р.Т., Исмаилова Д.Р. Кардиоваскулярные осложнения у пациентов с острыми лейкозами на фоне химиотерапии. *Медицинский журнал Узбекистана*. 2020;3:45–50.
10. Абдуллаев А.А., Нурматова Ш.К. Особенности диагностики кардиотоксических осложнений у онкогематологических пациентов. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 2021;66(4):56–62.
11. Мирзаев М.М., Юсупов Б.Т. Современные подходы к мониторингу кардиотоксичности при лечении онкогематологических заболеваний. *Вестник Ташкентской медицинской академии*. 2022;1:87–92.