

Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г.

## Проявления кардиотоксичности у пациентов после лучевой терапии

Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, г. Москва

Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG

### Manifestations of cardiotoxicity in patients after radiation therapy

#### Резюме

Кардиотоксические эффекты противоопухолевого лечения разнообразны и развиваются как после химиотерапевтического лечения, так и после применения лучевой терапии. В последние десятилетия проблема поражений сердца вследствие применения лучевой терапии приобрела новое значение, прежде всего в связи с существенным увеличением в современном мире числа пациентов, подвергшихся лучевому воздействию. Частота развития лучевых повреждений сердечно-сосудистой системы достаточно высока и, по различным данным, может достигать 54%. В структуре радиационно-индуцированной болезни описаны развитие перикардитов, кардиомиопатии, коронарная и клапанная патологии, нарушения ритма и проводимости, постлучевое поражение сердца является одним из самых трудных в вопросах лечения и ранняя диагностика является важнейшей задачей современного направления - кардиоонкологии. Необходимость длительного наблюдения пациентов после противоопухолевого лечения с использованием лучевой терапии является одним из актуальных вопросов практического здравоохранения.

**Ключевые слова:** кардиотоксичность, радиационно-индуцированная болезнь, перикардит, коронарные артерии, клапаны сердца

#### Summary

Cardiotoxic effects of antitumor treatment are diverse and develop both after chemotherapeutic treatment and after the application of radiation therapy. In recent decades, the problem of heart lesions due to the use of radiotherapy has acquired new significance, primarily due to a significant increase in the number of patients exposed to radiation in the modern world. The frequency of radiation damage to the cardiovascular system is quite high and, according to various data, can reach 54%. The structure of radiation-induced disease describes the development of pericarditis, cardiomyopathy, coronary and valvular pathology, rhythm and conduction disorders, post-radiation heart disease is one of the most difficult in treatment and early diagnosis is the most important task of the modern trend - cardiooncology. The need for long-term follow-up of patients after antitumor treatment with radiation therapy is one of the topical issues of practical public health.

**Key words:** cardiotoxicity, radiation-induced disease, peri-carditis, coronary arteries, heart valves

Кардиотоксические эффекты противоопухолевого лечения разнообразны и развиваются как после химиотерапевтического лечения, так и после применения лучевой терапии.

На современном этапе эффективность противоопухолевого лечения определяется применением комбинированных режимов с использованием лучевой терапии, которая входит в стандарты большинства протоколов. Благодаря использованию комбинированных методов терапии многие больные онкологическими заболеваниями достигают полной ремиссии или значительного увеличения продолжительности жизни. Однако, проводимое противоопухолевое лечение нередко оказывает побочное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Для изле-

ченных от онкологического заболевания пациентов отдаленная постлучевая патология сердца становится важной проблемой, которая ухудшает качество жизни и увеличивает риск сердечной смертности спустя 10 и более лет после проведения лучевой терапии (1).

В последние десятилетия проблема поражений сердца вследствие применения лучевой терапии приобрела новое значение, прежде всего в связи с существенным увеличением в современном мире числа пациентов, подвергшихся лучевому воздействию, как локальному, так и общему. Это касается прежде всего пациентов с лимфой Ходжкина, для которых сердечно-сосудистые осложнения в последующие 30 - 40 лет после облучения являются основной причиной смерти, больных с раком

лёгкого, молочной железы (чаще левостороннего), пациентов, перенёвших трансплантацию, сочетающиеся с тотальным облучением (2).

Совокупность изменений сердца под воздействием лучевой терапии получила название «радиационно-индуцированной болезни сердца», которая включает в себя целый комплекс изменений, возникающий в результате лучевого повреждения миокарда, перикарда, клапанного аппарата, коронарных артерий, проводящей системы сердца. Частота развития лучевых повреждений сердечно-сосудистой системы достаточно высока и, по различным данным, может достигать 54% (3).

В настоящее время минимальный порог эффективной лучевой дозы, безопасной для сердца, неизвестен. В большинстве случаев стандартная суммарная доза облучения для пациентов с лимфомой Ходжкина составляет 30 Гр, для пациентов с раком молочной железы 45–50 Гр, и между величиной суммарного облучения и сердечной заболеваемостью последующие годы существует прямая пропорциональная зависимость. С дозой облучения напрямую связана продолжительность жизни больного, которая снижается в результате ускоренного прогрессирования атеросклероза коронарных артерий, фиброзных изменений клапанов, перикарда с развитием перикардита, миокарда с развитием тяжелой хронической сердечной недостаточности (ХСН). В то же время множество исследований показывают, что радиационное облучение области сердца в любой дозе представляет риск для возникновения сердечных событий (4).

Обследование пациентов, подвергшихся воздействию лучевой терапии в различных дозах, не привели к окончательному ответу на вопрос о дозовых нагрузках, вызывающих или усугубляющих патологические процессы в сердце и сосудах. С помощью биохимических, морфофункциональных и электронно-микроскопических методов были обнаружены непосредственные и отдаленные изменения миокарда после локального облучения в дозах 5-10 Гр (5).

Лучевое воздействие оказывает влияние на все структуры сердца, поэтому диапазон постлучевых сердечно-сосудистых проблем довольно широк. В структуре радиационно-индуцированной болезни описаны развитие перикардитов, кардиомиопатии, коронарная и клапанная патологии, нарушения ритма и проводимости.

Механизм развития постлучевых повреждений полностью не изучен, но известно, что ионизирующее облучение приводит к микроваскулярным нарушениям, повреждению эндотелия с повышением проницаемости сосудистой стенки, микротромбозу со снижением количества функционирующих капилляров - всё это является следствием запуска воспалительного ответа и причиной активации фиброзного замещения тканей.

Лучевые повреждения сердца включают в себя остро и хронически протекающие изменения. Сразу же после облучения повреждённые эндотелиоциты высвобождают факторы адгезии и пролиферации, активируются клетки воспаления с выделением провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины-1, 6,

8, фактор некроза опухоли  $\beta$ , основной фактор роста фибробластов, инсулин-подобный фактор роста, соединительнотканьные факторы роста, матриксные металлопротеазы разрушающие базальную мембрану сосудов, происходит активацию проонкогенов, c-myc и c-jun, которые поддерживают фиброз в тканях сердца. Важным моментом в развитии лучевых повреждений является растянутое во времени развитие, реорганизация многих белковых структур клетки, митохондриальных белков, повреждение митохондриальной ДНК и окислительный стресс. Глубокие фибринозные изменения, десятилетиями могут протекать бессимптомно.

При лучевом воздействии увеличивается проницаемость эндотелиального слоя, происходит повреждение мембран эндотелиоцитов и некроз с возможным тромбированием капилляров. В более отдаленном периоде развивается клеточная депопуляция на фоне постепенного истощения пролиферации поврежденных эндотелиоцитов, с развитием ишемии миокарда и интерстициального фиброза (6).

Осложнения лучевой терапии на область средостения достаточно многообразны, среди них - развитие перикардита и кардиомиопатии, поражение коронарных артерий, патология клапанов сердца.

Перикардит, по данным литературы, может развиваться у 10-15% больных, подвергшихся облучению средостения в дозе более 40 Гр. Он может возникать как в ранние, так и в отдаленные сроки после окончания лучевой терапии. Однако, максимальная частота его развития наблюдается спустя 5-9 месяцев. Нередко выпот полости перикарда не дает клинических проявлений и обнаруживается только при эхокардиографии.

В ряде случаев развивается типичная эхокардиографическая картина экссудативного перикардита вплоть до развития тампонады сердца. Развитие перикардита в ранние сроки может быть обусловлено некрозом прилежащих к сердцу участков опухоли, по поводу чего и проводится лучевая терапия. Поражение перикарда может проявляться как острым симптомным экссудативным перикардитом, так и бессимптомной трансудацией в полость перикарда, а также явлениями нарастающей во времени констрикции.

Острый фибринозный перикардит развивается приблизительно у 1.5-2% больных. Клинически может проявляться болями в области сердца, усиливающимися при дыхании, повышением температуры тела. При аускультации сердца может определяться шум трения перикарда у левого края грудины. У некоторых пациентов симптомы острого перикардита могут появиться через 3-6 месяцев после лучевой терапии и нередко проходят самостоятельно (7).

Изменения сердца, возникшие через несколько месяцев после лучевой терапии, обусловлены, в основном, развитием экссудативного перикардита. По данным эхокардиографических исследований через 7–10 лет после облучения средостения выявляются признаки экссудативного и констриктивного перикардитов, трансудации в полость перикарда.

Одной из составных частей механизма лучевого поражения перикарда является дисфункция фибробластов. В эксперименте после локального облучения кроликов в однократной дозе 20 Гр с 50-х суток начинают развиваться перикардиальный фиброз, перикардиальная экссудация и диффузный миокардиальный фиброз, достигающие полного развития к 90-м суткам и приводящие к смерти половины животных через 150 суток после облучения (8).

Перикардиальный фиброз является следствием повреждения эндотелиоцитов перикардиальных сосудов, обуславливающего пропотевание белков, включая фибриноген, продуцирующих депозиты фибрина в строме перикарда.

Механизм радиоиндуцированного разрастания фиброзной ткани тесно связан с изменениями структурно-функциональных характеристик клеток, обеспечивающих ее метаболизм. Полагают, что повышение коллаген-синтетической активности фибробластов в значительной степени определяется радиоиндуцированными изменениями, связанными, по-видимому, с повреждением их генетического аппарата и воздействием биологически активных веществ.

Лучевой констриктивный перикардит развивается после облучения большого объема тканей сердца в дозе более 40-50 Гр. Тяжелым осложнением лучевой терапии может быть перикардит с развитием фиброза всех трех оболочек сердца - перикарда, миокарда, эндокарда, что проявляется симптоматикой выраженной сердечной недостаточности (9).

Необходимо учитывать, что зачастую для диагностики сдавливающего перикардита недостаточно эхокардиографического исследования. К тому же подобные изменения могут развиваться спустя много лет после завершения противоопухолевого лечения - через 10 - 20 лет после его окончания. Пациенты зачастую не вспоминают о перенесенном лечении онкологического заболевания, не указывают на него врачу, в силу большого периода времени, прошедшего после окончания противоопухолевого лечения, не видя с ним связи возникших изменений. В каждом конкретном случае, особенно при выраженном отеком синдроме, при маленьком сердце с нормальной эхокардиографически определенной фракцией изгнания следует отправлять больных на компьютерную или магнитно-резонансную томографию сердца.

У пациентов с облучением средостения увеличивается риск поражения коронарных сосудов сердца. Проведение лучевой терапии нередко приводит к быстрому развитию ишемической болезни сердца (ИБС), как за счет агрессивного течения атеросклероза с дестабилизацией существующих атеросклеротических бляшек, так и за счет других процессов, приводящих к формированию участков фиброза в коронарных артериях, тромбообразованию, коронарному спазму (10).

Обращает на себя внимание более частое поражение коронарных артерий у молодых людей. Этот факт подтверждает основной закон радиобиологии, в соответствии с которым более тяжелые последствия выявляются

вследствие лучевого поражения митотически активных тканей, которые и преобладают у молодых больных. Дополнительными факторами риска возникновения ИБС и развития ее осложнений в результате лучевой терапии, являются сопутствующий прием антрациклинов, высокие дозы облучения (>30 Грей), отсутствие экранирования грудной клетки, классические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и предшествующая ИБС.

Структурные изменения коронарных артерий вследствие лучевой терапии имеют определенные особенности: типично сужение устьев коронарных артерий, высокая частота проксимального стеноза; высокая частота поражения левой главной коронарной артерии, левой передней нисходящей артерией и правой коронарной артерией. Это происходит из-за вовлечения их в область радиационного воздействия во время лучевой терапии при медиастинальных лимфомах или раке молочной железы (11).

Манифестация ИБС может быть ранней с проявлением болезни в виде ОКС или внезапной смерти, но чаще эффект бывает отсроченным. Быстрое прогрессирование ИБС может отмечаться через несколько лет после проведения лучевой терапии, при этом поражение коронарных артерий характеризуется преимущественно интенсивным фиброзным процессом. Чаше изменения коронарных артерий проявляются через 7 - 10 лет после проводимой лучевой терапии, причем, молодые пациенты более восприимчивы к лучевому воздействию. Пациенты, перенесшие лучевую терапию, имеют в 4 - 7 раз больший риск развития ИБС, чем вся популяция; через 40 лет ИБС диагностируется у 50% пациентов, получавших лучевую терапию (12).

У больных с лучевой болезнью сердца отмечается более высокая частота развития инфаркта миокарда в отдаленном периоде наблюдения (более 7 лет) и рост числа случаев внезапной коронарной смерти, связанные с диффузной гиперплазией интимы всех коронарных артерий или с гемодинамически значимым поражением ствола ЛКА. В связи с этим, выявленная патология коронарных артерий у таких пациентов требует обязательной хирургической реваскуляризации миокарда.

Клиника ИБС часто носит атипичный характер, с безболевого ишемией миокарда за счет нейротоксических эффектов лучевой и химиотерапии. Исходя из этих данных, оправданно регулярное обследование с использованием коронароангиографии, всем пациентам, которым проводилась лучевая терапия соответствующей локализации. Кроме того, важно проведение коронароангиографии всем пациентам, имеющим риски развития ИБС, до планируемого использования лучевой терапии (13).

Лучевая терапия на область средостения нередко приводит к развитию патологии клапанов сердца. Диагностирование таких нарушений не стандартизировано на международном уровне и представляет сложности в силу длительного временного разрыва между проведением лучевой терапии и развитием клапанной патологии (14).

В основе лучевого поражения клапанов сердца лежит кальцификация створок и фиброзного скелета сердца. На частоту развития и характер лучевых повреждений клапанов сердца оказывают влияние условия проведения лучевой терапии: величина суммарной очаговой дозы, поля воздействия, точность планирования, объем здоровых тканей, подвергшихся облучению и т.д. Определяющим фактором развития постлучевого поражения клапанов сердца является доза облучения, которая не должна превышать 30 Гр. Кроме того, очень важен объем сердца, попавшего в зону облучения - клапанная патология сердца закономерно возникает после лучевой терапии, когда облучению подвергается 65% и более объема сердца. Клинически явным постлучевое поражение клапанов становится примерно через 5 лет после воздействия. При этом распространенность увеличивается со временем, прошедшим после лучевой терапии (15, 16).

Постлучевое клапанное поражение приводит к развитию краевого кальциноза клапана с дальнейшим формированием клапанного порока. Чаще поражаются митральный и аортальный клапаны, с развитием как недостаточности, так и стеноза, нередко развивается трикуспидальная регургитация (17).

Клинически постлучевая клапанная дисфункция чаще всего проявляется застойной сердечной недостаточностью и одышкой, при этом трудно выделить относительный вклад клапанного поражения и сопутствующей рестриктивной кардиомиопатии. В дополнение нередко достаточно выражен рещидивирующий плевральный выпот, который может вместе с нарушением функции легких играть большую роль в возникновении одышки. Таким образом, одышка у этих больных чаще всего является многофакторной проблемой (18).

Кардиохирургическое лечение таких больных представляет трудную задачу, в связи с тем, что поражение клапанов возникает одновременно с множественными сердечными и несердечными проявлениями, вызываемыми облучением. Кардиохирургические операции пациентов с постлучевым поражением клапанов должно проводиться с осторожностью, прежде всего потому, что обратимость симптоматики может быть неполной из-за наличия рестриктивной кардиомиопатии и застойной сердечной недостаточности, а так же нарушения функции легких. Периоперационный риск у этих больных резко возрастает из-за поражения сердца и внекардиальных поражений, включающих кальцификацию аорты и поражение других органов. Кальцификация аорты и ее корня могут создать существенные трудности даже при первичной операции по замене аортального клапана, а недостаточное расширение корня аорты может ограничить размер протеза, который может быть внедрен. Нередко кардиохирурги не учитывают наличие перикардита, что резко ухудшает результаты операции на клапанах.

Повторная операция у пациентов с облучением средостения чрезвычайно трудная проблема из-за тяжелых спаек средостения. Кроме того, необходимо учитывать, что пациенты перед операцией могут иметь существенный риск тяжелых постлучевых поражений коронарных

артерий, которые очень трудны для реваскуляризации. Поэтому показанием к кардиохирургической операции должно быть очень тяжелое поражение клапана (или клапанов), значительно снижающее качество жизни и создающие угрозу преждевременной смерти пациента (19).

Профилактикой осложнений лучевой терапии является назначение невысокой лучевой нагрузки – не выше 20 – 30 Гр при облучении лимфоузлов средостения. Несмотря на использование в настоящее время щадящих режимов радиотерапии, постлучевое поражение клапанов сердца является одной из важнейших проблем современной медицины, приводит к ухудшению качества жизни и увеличивает риск сердечной смертности (20).

Современные методики лучевой терапии способствуют сокращению дозы и уменьшению полей облучения, но неизвестно способствует ли это безопасности или просто оттягивает во времени проявление осложнений, так как, отсутствуют статистически достоверные данные, свидетельствующие об уменьшении долгосрочных событий.

Техническое усовершенствование радиотерапевтической аппаратуры, развитие клинической дозиметрии, разработка предлучевой топометрии с использованием компьютерной техники служат основой повышения эффективности лучевой терапии при лечении опухолей. Наличие в предлучевой топометрии рентгеносимулятора, компьютерного томографа, возможность использования магнитно-резонансного и позитронного эмиссионного томографа позволяют весьма точно определить границы мишени, подлежащей облучению. Предлагается также проводить синхронизацию лучевой терапии с дыханием, что позволяет уменьшить дозу ионизирующего излучения в органах. риска (сердце и лёгкие) и, тем самым, снизить вероятность развития лучевых осложнений (21).

В мировой литературе приводятся данные о применении радионуклидной ангиографии, определение потребления миокардом кислорода в покое и при физической нагрузке в качестве скрининговых методов диагностики пациентов, прошедших лучевую терапию, а также выявление радиационных повреждений сердца посредством обнаружения экстравазальных скоплений альбумина в миокарде (22).

В настоящее время существуют новые технологии, направленные на уменьшение повреждения сердца: трёхмерное планирование облучения с построением гистограмм доза-объем, тангенциальные поля облучения, дыхательное стробирование с модуляцией интенсивности облучения, экранирование структур сердца, использование свинцовых блоков для защиты сердца. Экспериментально были проведены попытки уменьшить лучевой воздействие на сердце путём синхронизации пучка облучения с сердечным циклом, тем самым оказывая воздействие в тот момент, когда миокард находится в состоянии относительной гипоксии (23).

Фармакологические методы предупреждения последствий лучевого воздействия в настоящее время не известны, но продолжают проводиться исследования в направлении препаратов, воздействующих на калькре-

ин-кининовую систему. Так отмечено, что тучные клетки могут оказывать кардиопротективную роль, посредством подавления активности эндотелина-1. Описаны попытки экспериментального воздействия на процесс миокардиального фиброза и оксидативный стресс, индуцированные ионизирующей радиацией, с помощью статинов, гормона мелатонина, известного своими мощными кардиопротективными свойствами, витаминов С, Е, N-ацетилхолина (24).

Несмотря на то, что радиационные поражения сердечно-сосудистой системы могут возникать в отсутствие факторов риска кардиологических заболеваний, необходимо учитывать, что классические факторы риска (артериальная гипертензия, курение и гиперлипидемия) увеличивают риск прогрессирования радиационно-обусловленных изменений сердца и требуют своевременной коррекции.

Таким образом, постлучевое поражение сердца является одним из самых трудных в вопросах лечения и ранняя диагностика является важнейшей задачей современного направления - кардиоонкологии. Необходимость длительного наблюдения пациентов после противоопухолевого лечения с использованием лучевой терапии является одним из актуальных вопросов практического здравоохранения. Важна разработка четких алгоритмов кардиологического мониторинга пациентов, получавших противоопухолевое лечение с применением лучевой терапии, для предупреждения и максимально раннего выявления кардиальных осложнений. ■

*Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета (зав. кафедрой – д.м.н., профессор И.Г.Никитин) ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России.*

## Литература:

- Hong R. A. , Iimura T. , Sumida K. N. , Eager R. M. *Cardio-oncology/onco-cardiology. Clin Cardiol.* 2010 Dec;33 (12): 733-7. doi: 10. 1002/clc. 20823.
- van Nimwegen F. A. , Schaapveld M. , Janus C. P. , Krol A. D. et. al. *Cardiovascular Disease After Hodgkin Lymphoma Treatment: 40-Year Disease Risk. JAMA Intern Med.* 2015 Apr 27. doi: 10. 1001/jamainternmed. 2015. 1180.
- Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. *Cardiac complications of thoracic irradiation. J Am Coll Cardiol*,2013,61: 2319-28. doi: 10. 1016/j. jacc. 2013. 01. 090.
- Suzuki Y.I, Tokuda Y. *Cardiovascular complications in oncology patients. Nippon Rinsho*, 2003, 61(6): 984–989.
- Floyd J.D., Nguyen D.T., Lobins R.L. et al. *Cardiotoxicity of cancer therapy. J. Clin. Oncol.*,2005, 23(30): 7685–7696.
- Taunk N. K. , Haffty B. G. , Kostis J. B. , Goyal S. *Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms. Front Oncol.*, 2015 Feb 18;5: 39. doi: 10. 3389/fonc. 2015. 00039. ECollection 2015
- Lacko A., Wlodarska I., Zimlinski R. et al. *Cardiac toxicity in cancer therapy. Pol. Merkur. Lekarski*,2002, 13(73): 79–85.
- Boerma M. *Experimental radiation-induced heart disease: past, present, and future. Radiat Res.* 2012 Jul;178 (1): 1-6. Epub 2012 Jun 4. Review. http: //www. ncbi. nlm. nih. gov/pmc/articles/PMC3423081/
- Azimzadeh O. , Scherthan H. , Sarioglu H. , Barjaktarovic Z. et. al. *Rapid proteomic remodeling of cardiac tissue caused by total body ionizing radiation. Proteomics.*, 2011 Aug;11 (16): 3299-311. doi: 10. 1002/pmic. 201100178.
- Lipshultz S. E. , et al; American Heart Association Congenital Heart Defects Committee of the Council on *Cardiovascular Disease in the Young. Council on Basic Cardiovascular Sciences. Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Council on Cardiovascular Radiology. Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation*, 2013, 128: 1927-95. doi: 10. 1161/CIR. 0b013e3182a88099
- Herrmann J. , Lerman A. , Sandhu N. P. , Villarraga H. R. et. al. *Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. Mayo Clin Proc.* 2014 Sep;89 (9): 1287-306. doi: 10. 1016/j. mayocp. 2014. 05. 013.
- Basavaraju S.R. *Pathophysiological effects of radiation on atherosclerosis development and progression, and the incidence of cardiovascular complications. / S.R. Basavaraju, C.E. Easterly. // Med Phys.*, 2002, vol. 29, p. 2391-2403.
- Yeh E.T., Tong A.T., Lenigan D.J. et al. *Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. Circulation*,2004, 109(25): 3122–3131.
- Darby S. *Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90,000 Swedish women. / S. Darby, P. McGale, R. Peto et al. // Br. Med. J.*, 2003, vol. 326, p. 256-257.
- Clarke M. *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. / M. Clarke, R. Collins, S. Darby et al. // Lancet*, 2005, vol. 366, p. 2087-2106.
- Gaya A.M. *Cardiac complications of radiation therapy.*

- / A.M. Gaya, R.F. Ashford. // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*, 2005, vol. 17 (3), p. 153-159.
17. Adams M.J. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. / M.J. Adams, S.E. Lipshultz, C. Schwartz et al. // *Semin. Radiat. Oncol.*, 2003, vol. 13, p. 346-356.
  18. Heidenreich P.A. Radiation induced heart disease: systemic disorders in heart disease. / P.A. Heidenreich, J.R. Kapoor. // *Heart.*, 2009, vol. 95, p. 252-258.
  19. Chaladze T., Megreladze I., Zodelava M. (2005) Early cardiotoxicity induced by treatment of hematologic malignancies and the risk factors of its manifestation. *Georgian med. News.*, 129: 117–119.
  20. Jurcut R., Wildiers H., Ganame J. et al. Detection and monitoring of cardiotoxicity-what does modern cardiology offer? // *Support Care Cancer*, 2008, vol. 16, p. 437-445.
  21. Altuna R., Perik P. J. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *J. Lancer Oncol.*, 2010, 10(4): 391–9.
  22. Shah S. , Nohria A. Advanced heart failure due to cancer therapy. *Curr Cardiol Rep.* 2015 Apr; 17 (4): 16. doi: 10.1007/s11886-015-0570-3.
  23. Schultz-Hector S. Radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiological data? / S. Schultz-Hector, K.R. Trot. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2007, vol. 67, p. 10-18.
  24. Lipshultz SE, Adams MJ. Cardiotoxicity after childhood cancer: beginning with the end in mind. *J Clin Oncol.*, 2010, 28: 1276–1281.