

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ

© С.А. Кулева¹, Т.Ю. Семиглазова¹, Д.А. Звягинцева¹, М.Б. Белогурова², С.В. Иванова¹, И.В. Окишева¹

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Для цитирования: Педиатр. – 2017. – Т. 8. – № 3. – С. 130–141. doi: 10.17816/PED83130-141

Поступила в редакцию: 15.03.2017

Принята к печати: 19.04.2017

В последние пять десятилетий отмечается заметное улучшение показателей долгосрочной выживаемости при большем числе злокачественных новообразований у детей. С увеличением контингента излеченных пациентов и сроков наблюдения за ними стали выявляться и серьезные отдаленные последствия применявшейся терапии, включающие ранние смерти, вторые опухоли, дисфункции органов (сердца, гонад, печени, легких). В статье рассмотрены вопросы возникновения кардиотоксичности у детей, получавших цитостатическую и лучевую терапию по поводу злокачественных новообразований. Особое внимание уделено влиянию антрациклиновых антибиотиков на состояние сердечной мышцы. Антрациклиновые антибиотики и сходные по химической природе с ними препараты – доxorубин, рубомицин, идарубин, митоксантрон – являются неотъемлемым компонентом большинства схем полихимиотерапии, используемых в настоящее время в детской онкологии. Кратко описана история применения данной группы препаратов в онкологии и изучения их воздействия на функцию сердца. Акцентируется внимание на патогенезе антрациклиновой кардиотоксичности, факторах риска ее развития, вариантах проявления, способах выявления и снижения. Дано описание клинических проявлений острой и отсроченной (ранней и поздней) кардиотоксичности, возникающей после применения противоопухолевых антибиотиков антрациклинового ряда. В статье обозначена роль химиотерапевтических агентов других групп в развитии и усугублении кардиотоксичности. Не менее важную роль в развитии отдаленных последствий со стороны сердца и сосудов играет лучевая терапия. В статье уделено внимание сердечно-сосудистым дисфункциям, возникающим в различные сроки наблюдения после облучения средостения. В завершение даны рекомендации для практикующих врачей по скринингу, мониторингованию и лечению выявленной патологии сердечно-сосудистой системы у пациентов, излеченных в детстве от злокачественных новообразований.

Ключевые слова: дети; противоопухолевое лечение; антрациклины; кардиотоксичность.

CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS OF ANTINEOPLASTIC THERAPY IN CHILDREN

© S.A. Kulyova¹, T.Yu. Semiglazova¹, D.A. Zvyagintseva¹, M.B. Belogurova², S.V. Ivanova¹, I.V. Okisheva¹

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

²St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Russia

For citation: *Pediatrician* (St Petersburg), 2017;8(3):130-141

Received: 15.03.2017

Accepted: 19.04.2017

The improvement of long-term survival in children with malignant tumors is noted in the last five decades. Serious late consequences of the applied therapy including early death, the second tumors, different organ dysfunctions (heart, gonads, liver, lungs) began to come to light with increase in number of cured and follow-up. The article discusses the emergence of cardiotoxicity in children treated with cytostatic and radiation therapy for malignant tumors. Particular attention is paid to the influence of anthracycline antibiotics on the state of the heart muscle. Anthracycline and similar medicines – doxorubicin, rubomycin, idarubicin, mitoxantrone – are an important component of most regimen of chemotherapy in children. Briefly describes the history of the application of this group of drugs in oncology and the study of their effects on heart function. The attention to the pathogenesis of anthracycline cardiotoxicity risk factors for its development, display options, how to identify and mitigate. We describe the clinical manifestations of early and late cardiotoxicity arising after the application of antitumor antibiotics anthracyclines. The article defines the role of chemotherapeutic agents other groups in the

development and worsening cardiotoxicity. No less important role in the development of long-term effects of the heart and blood vessels plays radiotherapy. The paper paid attention to cardiovascular dysfunctions that arise in different periods of observation after irradiation of the mediastinum. Finally, recommendations for practitioners on screening, monitoring and treatment of identified diseases of the cardiovascular system in patients cured of childhood malignancies are presented.

Keywords: children; antineoplastic therapy; anthracycline; cardiotoxicity.

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. Во-первых, 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. Во-вторых, эти пациенты могут быть когортой для изучения отдаленных последствий лечения (лучевой терапии, химиотерапии), то есть своеобразной «платы за жизнь», по выражению А. Meadows, которая была одной из первых исследователей этой проблемы, организовав в США Late Effects Study Group (группу по изучению отдаленных последствий) [13].

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 рака в детском или подростковом возрасте [10]. Среди пациентов, проживших не менее 5 лет после завершения противоопухолевой тера-

пии, стандартизованный показатель смертности (SMR — standardized mortality ratio) от всех причин составил 10,8 %, а при заболеваниях, обусловленных кардиотоксичностью, — 8,2 % [14]. В Скандинавских странах выявлены те же тенденции: SMR для всей группы был равен 10,8, а для кардиологических и циркуляторных сосудистых заболеваний — 5,8 [15]. По данным некоторых авторов, смертность от сердечной недостаточности, обусловленной кардиотоксичными цитостатиками — антрациклинами, превышает 20 % [17].

В отношении роли облучения в возникновении кардиотоксичности наиболее аргументированным выглядит исследование, в котором обобщены данные отделения лучевой онкологии Стэнфордского медицинского центра [4]. Авторы подвергли анализу сведения о 635 больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), леченных в возрасте до 21 года, средний срок наблюдения за которыми составил 10,3 года. От заболеваний сердца умерло 12 пациентов: 7 смертельных исходов наступило в результате острого инфаркта миокарда, 3 — от недостаточности сердечных клапанов и 2 — от перикардита/панкардита. Все летальные исходы у пациентов, получивших облучение средостения в дозах 42–45 Гр, наблюдались в сроки от 3 до 22 лет по окончании лечения. Не было летальных исходов у больных, получивших более низкие дозы облучения, и в группе пациентов, у которых средостение не облучалось. Кроме того, диагностировано 106 «несмертельных» проявлений кардиотоксичности, среди которых преобладали острые (38 наблюдений) и хронические слипчивые (12 случаев) перикардиты; наличие сердечных шумов выявлено у 26 больных. В целом относительный риск заболеваний сердца в обсуждаемой группе составил 29,6 %, а риск возможности умереть от острого инфаркта миокарда — 41,5 %, при этом риск летальных исходов от острого инфаркта нарастает в течение 10 лет наблюдения, а риск «несмертельной» кардиотоксичности увеличивается начиная с 5-летнего срока наблюдения после облучения. Характерно, что оба вида осложнений продолжают диагностироваться и после 20-летнего периода наблюдения. Хотя авторы и не обсуждают роль использовавшихся антрациклинов (возможно, в силу того, что антрациклинсодержащие схемы были применены лишь в 76 из 635 (12 %) наблюдений), уча-

стие антрациклинов в развитии кардиомиопатий не вызывает сомнений (особенно у больных ЛХ, когда нередко антрациклины применяются у пациентов, подвергающихся и облучению средостения).

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 [23]. Кардиотоксичность после облучения объясняют тем, что эндотелиальные клетки капилляров являются высокорadioчувствительными. Эндотелий реагирует на облучение разными путями — набуханием клеток, повышением проницаемости клеточных мембран, апоптозом и повышенной адгезивностью лейкоцитов.

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 [9, 19]. После облучения шейных лимфатических узлов в дозе ≥ 40 Гр могут возникать поражения сонной и подключичной артерий.

Антрациклиновые антибиотики и сходные по химической природе с ними препараты — доксорубин (доксолев, адриабластин, адриамицин), рубомицин (даунорубин, рубомицин), идарубин (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 % [5]. 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 [8].

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 [9]. 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 [25]. Индуцированная антрациклинами застойная сердечная недостаточность плохо отвечает на терапию, а смертность в течение двух лет после установления этого диагноза превышает 50 % [21].

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 [2]. Отмечена возможность внезапного проявления кардиотоксичности без каких-либо предшествующих признаков (в том числе изменений ЭКГ) еще до получения больным эмпирически установленной «критической» общекурсовой дозы.

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 (табл. 1). 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.

Таблица 1

Характеристика различных типов кардиотоксичности

Характеристика	Острая кардиотоксичность	Отсроченная ранняя кардиотоксичность	Отсроченная поздняя кардиотоксичность
Манифестация	В первую неделю после терапии антрациклинами	В течение 1 года после завершения терапии антрациклинами	Через 1 год и более после завершения терапии антрациклинами
Связь с факторами риска	Не известна	Существует	Существует
Клиническая картина у взрослых	Транзиторное снижение сократительной функции миокарда	Дилатационная кардиомиопатия	Дилатационная кардиомиопатия
Клиническая картина у детей	Транзиторное снижение сократительной функции миокарда	Рестриктивная или дилатационная кардиомиопатия	Рестриктивная или дилатационная кардиомиопатия
Исход	Потенциально обратимое состояние	Возможно прогрессирование кардиомиопатии	Возможно прогрессирование кардиомиопатии

Риск развития поздней антрациклининдуцированной кардиомиопатии повышают следующие факторы.

- *Кумулятивная доза антрациклинов.*

В принципе, есть указания на пороговую дозу, равную 550 мг/м², хотя, по мнению некоторых ведущих онкопедиатров Франции, кардиомиопатии могут наблюдаться и после использования сравнительно небольших доз (<250 мг/м²) [16]. Так, рядом исследований было показано, что у 23 % детей, леченных по поводу острого лимфобластного лейкоза дозами антрациклинов 90–270 мг/м², наблюдаются субклинические кардиальные дисфункции [22]. Более длительное наблюдение за этой когортой больных показало, что даже у пациентов, получивших ≤ 240 мг/м² антрациклинов, развиваются тяжелые проявления со стороны сердца с прогрессирующим ухудшением функционального состояния сердечной мышцы при оценке ее эхокардиографически [23].

- *Возраст на момент химиотерапии.*

Развитию антрациклиновых кардиомиопатий более подвержены дети младше 4-летнего возраста [11].

- *Женский пол.*

При анализе сведений о 6493 пациентах, леченных в 1974–1990 гг. по поводу злокачественных опухолей, было выявлено, что женский пол является независимым фактором риска развития кардиомиопатий [8]. Правда, влияние пола пациента становится более выраженным после 12-летнего возраста, когда с началом полового созревания отмечаются более четкие различия между полами в распределении жира [21]. Некоторыми авторами отмечено развитие застойной сердечной недостаточности в 4 раза чаще у девочек, чем у мальчиков [3].

- *Тип опухоли* влияет на частоту кардиотоксичности опосредованно — в зависимости от применяемых доз антрациклинов.
- *Негроидная раса.*
- *Трисомия* по 21-й хромосоме.
- *Облучение* с захватом области сердца и левой половины живота.
- *Сочетанное использование* антрациклинов с мегадозами ифосфамида и циклофосфамида.

В одной из исследовательских работ было обследовано 270 детей, получавших лечение по поводу различных злокачественных опухолей [24]. Антрациклины вводились струйно без кардиопротекторов в суммарной дозе 200–1275 мг/м²; у 75 детей было облучено средостение. Поздние кардиомиопатии выявлены у 21 % обследованных (у 16 % при дозе антрациклинов менее 500 мг/м² и у 37 % при дозе выше 500 мг/м²). Выяснено также, что число кардиомиопатий возрастало с увеличением сроков наблюдения, а наступившие в сердечной мышце изменения, как правило, были необратимы.

В другой работе были проанализированы сведения о 607 детях, которых лечили антрациклинами в 1976–1996 гг. без использования кардиопротекторов [6]. Диагностика кардиотоксичности основывалась только на клинических признаках (одышка, отек легких, периферические отеки и непереносимость физических нагрузок). Частота кардиомиопатий оказалась ниже (2,8 %), чем сообщается в работах, выполненных с использованием инструментальных методов обследования [23]. Из 17 больных с выявленной кардиомиопатией 4 пациента умерли. Из проанализированных признаков (кумулятивная доза антрациклинов, пол, возраст на момент химиотерапии, сочетание с лучевой терапией и приме-

нением мегадоз ифосфамида и циклофосфамида) статистически значимым и независимым фактором риска развития поздних кардиомиопатий оказалась лишь кумулятивная доза препарата, превышающая 300 мг/м².

Кардиомиопатии могут проявляться через 15–20 лет после лечения антрациклинами спонтанно или после физических нагрузок, во время беременности, при общей анестезии. Поздние кардиомиопатии или левожелудочковые дисфункции без клинических проявлений могут быть выявлены эхографически. Частота их составляет от 11 до 100 % в зависимости от кумулятивной дозы антрациклинов: 400–800 мг/м² [20]. При остром лимфобластном лейкозе у детей диапазон кумулятивных доз антрациклинов ниже, при этом частота субклинических кардиомиопатий составляет 23 % [7].

В обзоре, посвященном субклинической кардиотоксичности, показано, что ее частота колеблется от 0 до 57 % в зависимости от кумулятивных доз антрациклинов (45–1275 мг/м²) [7]. Отдаленные последствия субклинической сердечной дисфункции изучены недостаточно. В некоторых работах указывается на увеличение смертности, обусловленной инфарктами и стенокардией. Очень мало известно о частоте трансформации асимптоматической левожелудочковой недостаточности в клинически проявляющуюся застойную сердечную недостаточность.

Естественно, что предпринимались попытки к снижению кардиотоксичности антрациклинов, которые сводились к следующему:

- ориентация на эмпирически определенную «критическую» суммарную дозу;
- изменение режимов введения препарата;
- создание липосомальных вариантов химиопрепаратов.

К сожалению, к существенному снижению числа поздних кардиомиопатий эти попытки не привели.

Изучение морфологического субстрата кардиотоксического действия антрациклинов дало теоретические обоснования для создания кардиопротекторов хелатного ряда, среди которых наибольшее применение имеет дексразоксан (ICRF-187). У взрослых больных в определенных ситуациях доказана эффективность использования дексразоксана для профилактики антрациклиновых кардиомиопатий. В детской практике имеются лишь единичные, как правило нерандомизированные, исследования, как будто бы свидетельствующие о том же [26]. На Западе к настоящему времени опубликованы результаты нескольких рандомизированных исследований, посвященных протекторной роли дексразоксана. Доказано, что его применение

снижает число ранних кардиомиопатий, не влияя на непосредственные и отдаленные результаты лечения [26]. Следует отметить, что выводы авторов основаны на малом числе наблюдений: в исследовании включено всего лишь 38 пациентов с саркомами, срок наблюдения за которыми был слишком мал, чтобы судить о профилактике дексразоксаном поздних кардиомиопатий.

В одном из рандомизированных исследований 101 пациент с острым лимфобластным лейкозом получал доксорубин без кардиопротектора (30 мг/м² каждые три недели, всего 10 доз), 105 больных при том же режиме введения цитостатика получали 300 мг/м² дексразоксана [12]. Чтобы судить о протекторной роли ICRF-187 наряду с общепринятыми исследованиями (эхокардиограмма и доплеровское мониторирование) на разных этапах лечения определяли уровень сердечного тропонина Т. Было показано определенное кардиопротекторное действие дексразоксана без влияния на антилейкемическую активность доксорубина. Однако, по мнению авторов исследования, эти факты необходимо еще раз оценить как минимум к 4-летнему сроку наблюдения за больными (эхокардиографические показатели и бессобытийное течение основного заболевания).

Учитывая отсутствие в настоящее время четких доказательств кардиопротекторного действия дексразоксана, Комитет экспертов ASCO ([A]merican [S]ociety of [C]linical [O]ncology — Американское общество клинической онкологии) не рекомендует использование препарата в общей онкопедиатрической практике.

Достаточностораживающими явились результаты исследования группы POG о повышении риска миелодиспластического синдрома/острого миелолейкоза (МДС/ОМЛ) у пациентов с ЛХ, включенных в рандомизированное испытание кардиопротектора дексразоксана [24]. В репрезентативных группах сравнения (в каждую включено по 239 больных с ЛХ, получавших достаточно напряженную ПХТ и облучение) к 4-летнему сроку наблюдения диагностировано 10 случаев вторых неоплазий (8 МДС/ОМЛ и 2 солидные опухоли), 8 из которых выявлены в группе с использованием кардиопротектора. Авторы заключают, что применение дексразоксана, который является ингибитором топоизомеразы II, но с отличающимся от этопозиды и антрациклинов механизмом действия, могло в 3–4 раза повысить риск развития вторых неоплазий в группе больных ЛХ, получавших данный вариант ПХТ (ABVE (доксорубин, блеомицин, винкристин, этопозид) и эскалированный ABVE-PC (те же препараты + преднизолон и циклофосфамид)).

Так или иначе, на сегодняшний день имеется лишь два пути уменьшения числа кардиологических осложнений у детей и подростков с ЛХ — снижение доз при облучении средостения и ограничение показаний к этому варианту лечения, а также

поиск эффективных схем химиотерапии, вообще не содержащих антрациклинов [16].

Не только антрациклиновые антибиотики могут быть причиной кардиотоксичности. В табл. 2 представлены препараты, вызывающие неблагоприят-

Таблица 2

Препараты, обладающие кардиотоксичностью

Препараты	Факторы риска	Манифестация острой токсичности	Манифестация хронической токсичности
<i>Антибиотики</i>			
Доксорубицин Даунорубицин	Кумулятивная доза, режимы введения, младший возраст, облучение средостения, женский пол, заболевания сердца в анамнезе	Острые или подострые изменения на ЭКГ, синусовая тахикардия, аритмии, перикардит/миокардит, инфаркт миокарда, внезапная смерть, застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатия	Ранняя или поздняя хроническая застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатия
Эпирубицин	Не известны	Застойная сердечная недостаточность	Застойная сердечная недостаточность
Идарубицин	Не известны	Застойная сердечная недостаточность, аритмии, боли в сердце, инфаркт миокарда	
Митоксантрон	Кумулятивная доза, предшествующее лечение антрациклинами, кардиоваскулярные заболевания в анамнезе	Аритмии, застойная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ЭКГ-изменения, снижение фракции выброса левого желудочка	
<i>Алкилирующие препараты</i>			
Циклофосфамид	Суммарная доза (цикловая или дневная), предшествующее лечение антрациклинами или митоксантроном, облучение средостения	Застойная сердечная недостаточность, боли в грудной клетке, плевральные или перикардиальные выпоты, шум трения перикарда, кардиомегалия, снижение вольтажа QRS на ЭКГ, обратимая систолическая дисфункция, другие ЭКГ-изменения	
Ифосфамид	Суммарная доза	Застойная сердечная недостаточность, плевральный выпот, желудочковая тахикардия, желудочковая дефибрилляция, изменения ST-сегмента или T-зубца, снижение комплекса QRS, аритмии	Застойная сердечная недостаточность
Цисплатин	Не известны	Сердцебиение, боли в грудной клетке слева, тошнота, рвота, одышка, гипотензия, аритмии, интравентрикулярные блокады, инфаркт миокарда, изменения ST-сегмента или T-зубца, инверсия T-зубца, феномен Рейно	
Митомицин	Кумулятивная доза, предшествующая терапия доксорубицином, облучение органов грудной клетки	Застойная сердечная недостаточность	

Таблица 2 (Продолжение)

Препараты	Факторы риска	Манифестация острой токсичности	Манифестация хронической токсичности
<i>Алкилирующие препараты</i>			
Кармустин	Не известны	Боли в грудной клетке, гипотензия, синусовая тахикардия, ЭКГ-изменения	
Бусульфан	Не известны	Застойная сердечная недостаточность, сердцебиение, тампонада сердца, кардиомегалия, перикардиальный выпот, ЭКГ-изменения, эндокардиальный/ пульмональный фиброз, легочная гипертензия	
Мехлоретамин	Не известны	Персистирующая тахикардия, нерегулярность пульса, появление предсердных и атриовентрикулярных эктопических очагов	
<i>Антиметаболиты</i>			
Фторурацил	Кардиоваскулярные заболевания в анамнезе, облучение средостения, параллельное использование других кардиотоксичных препаратов, режим введения, высокие дозы	Боли в области сердца, инфаркт миокарда, гипотензия, кардиогенный шок, внезапная смерть, ЭКГ-изменения, дилатационная кардиомиопатия	
Цитарабин	Не известны, возможно, дозы	Перикардит с одышкой, боли в грудной клетке, шум трения перикарда, парадоксальный пульс, застойная сердечная недостаточность, плевральный/перикардиальный выпот, аритмии	
<i>Агонисты тубулина (антимикротубулярные агенты)</i>			
Паклитаксел	Не известны, возможно, кардиоваскулярные заболевания	Синусовая брадикардия/брадиаритмия, предсердные и желудочковые аритмии, инфаркт миокарда, суправентрикулярная тахикардия, AV-блокада, блокада левой ветви пучка Гиса, внезапная смерть, дисфункция миокарда	
Этопозид	Не известны, возможно, заболевания сердца в анамнезе, облучение средостения, использование кардиотоксических препаратов в анамнезе	Гипотензия, острый инфаркт миокарда, ЭКГ-изменения	
Тенипозид	Не известны	Аритмия, гипотензия	

Таблица 2 (Окончание)

Препараты	Факторы риска	Манифестация острой токсичности	Манифестация хронической токсичности
<i>Агонисты тубулина (антимикротубулярные агенты)</i>			
Винбластин	Не известны	Острый инфаркт миокарда, одышка, тахипноэ, отек легкого, ЭКГ-изменения, инверсия T-зубца, изменения ST-сегмента, предсердные фибрилляции, феномен Рейно	
Винкристин	Облучение средостения, ишемическая болезнь сердца	Острый инфаркт миокарда, одышка, тахипноэ, отек легкого, ЭКГ-изменения, инверсия T-зубца, изменения ST-сегмента, предсердные фибрилляции, застойная сердечная недостаточность, гипотензия, кардиоваскулярная нейропатия	
<i>Другие препараты</i>			
Амасакрин	Гипокалиемия, первичное лечение антрациклинами	Предсердные и желудочковые тахиаритмии, застойная сердечная недостаточность, гипотензия	Кардиомиопатия
Кладрибин	Не известны	Застойная сердечная недостаточность	
Аспарагиназа	Не известны		
Третиноин	Не известны		
Пентостатин	Не известны, возможно, кардиоваскулярные нарушения в анамнезе	Острый инфаркт миокарда, ЭКГ-изменения	Застойная сердечная недостаточность
Трастузумаб	Первичное или сочетанное применение с антрациклинами	Ретиноидный синдром (лихорадка, респираторный дистресс, увеличение массы тела, периферические отеки, плеврально-перикардиальный выпот, инфаркт миокарда)	Кардиомиопатия
Триоксид арсеника	Не известны	Боли в сердце и инфаркт миокарда, аритмии	Кардиомиопатия
Интерферон- α -2A	Не известны	Дисфункции левого желудочка, застойная сердечная недостаточность	Дилатационная кардиомиопатия
Интерлейкин-2	Не известны	Аритмии, перикардиальный выпот Обострение сердечных заболеваний, гипотензия, аритмии Миоперикардит, желудочковые аритмии, гипотензия, внезапная смерть	

ные последствия со стороны сердечно-сосудистой системы [18].

К серьезным кардиологическим проблемам, которые к 10 годам наблюдения регистрируются у 5 % пациентов, кроме цитостатиков приводит облучение медиастинальных и шейных лимфатических узлов. Частота кардиотоксичности нараста-

ет с увеличением общей и разовой доз облучения, а также связана с особенностями применяющейся техники и методики проведения облучения и сроков наблюдения. Это заметно у больных с кардиологическими факторами риска, хотя инфаркты чаще возникают у облученных в детском возрасте. Частота недостаточности клапанов сердца зависит от сроков

наблюдения [19]. У 20–40 % пациентов, получивших облучение в больших дозах, развиваются перикардиты (30 Гр в комбинации с антрациклинами, 40 Гр без антрациклинов).

Примерно у 5 % больных через 10 лет после облучения средостения появляются симптомы заболевания сердца. Использование «мантильных» полей обычно сопровождается облучением коронарных артерий, клапанов, значительного объема миокарда, проводящей системы и перикарда. Констриктивный перикардит, кардиомиопатии, болезнь клапанов, «страдание» коронарных артерий и нарушения проводимости, наблюдающиеся после облучения средостения и шеи, изучены хорошо. Характерно, что изменения в коронарных артериях подобны наблюдаемым при спонтанном атеросклерозе. Хотя облучение может инициировать развитие радиоассоциированного атеросклероза, это редко происходит в отсутствие других прогностически неблагоприятных факторов, таких как дислипидемия, гипертензия, курение и ожирение.

У облученных в детстве существует высокий риск фатальных инфарктов миокарда. Известно, что к 9-летнему сроку после облучения у 10 % пациентов имеются симптомы коронарной болезни, а у 7,4 % больных к 17 годам наблюдения выявляются признаки стеноза сонных и подключичных артерий. Следует отметить, что с оптимизацией лечебных протоколов (снижение доз, улучшение техники облучения) появились надежды на уменьшение числа этих осложнений. К 15 годам наблюдения более чем у 29 % облученных отмечаются симптомы субклинического заболевания клапанов и эндокардита. Пациенты, получившие облучение более 20 лет назад, имеют выраженные признаки аортальной регургитации, недостаточности трикуспидального клапана, а в течение 10 лет после облучения может появиться клиника аортального стеноза. Факторы риска для развития дисфункции клапанов неясны, хотя длительные сроки наблюдения и высокие дозы облучения представляются повышающими этот риск. Дисфункция миокарда, возникающая после облучения, ведет к рестриктивной кардиомиопатии. Диастолическая дисфункция — преобладающее нарушение у больных, леченных только облучением. В противоположность этому систолическая дисфункция более характерна для пациентов, леченных антрациклинами. Хотя клинически проявляющееся «страдание» сердца встречается достаточно редко, субклинические изменения очень характерны и могут прогрессировать [1]. По данным этих же авторов, в среднем через 14 лет после облучения в дозе 40 Гр у 37,2 % пациентов имели место увеличенные размеры массы левого желудочка и/или повышенная

конечная диастолическая величина, наводящая на мысль о рестриктивной кардиомиопатии.

Перикард — наиболее поражаемая структура сердца вследствие лучевой терапии. При использовании старой техники облучения у 20–40 % пациентов, получивших большие дозы ЛТ, развивался перикардит. Поражение перикарда может быть представлено как скоплением жидкости в перикарде, острым фибринозным перикардитом, так и хроническим констриктивным перикардитом. Изредка констриктивный перикардит требует перикардэктомии. Снижение тотальной дозы облучения, защитные блоки, равномерное облучение с заднего и переднего полей, уменьшение ежедневной фракционной дозы привели к значительному снижению частоты перикардитов.

Мониторинг кардиоваскулярной болезни по завершении терапии. Ключевыми элементами, которые должны быть предусмотрены при наблюдении за сердечно-сосудистой системой пациентов, излеченных в детстве от рака, являются следующие:

- 1) оценка индивидуального риска сердечно-сосудистого заболевания с детальным учетом дозы и типа антрациклинов, лучевых полей и суммарных доз, а также возраста во время терапии;
- 2) оценка дополнительного кардиоваскулярного риска с учетом таких факторов, как дислипидемия, гипертензия, ожирение, курение и отягощенный семейный кардиологический анамнез;
- 3) учет симптомов, связанных с сердечно-сосудистой болезнью, таких как непереносимость физической нагрузки, боли за грудиной, одышка;
- 4) 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. Предпочтение отдается эхокардиографии, которая повторяется с учетом факторов лечения, перечисленных в пункте 1;
- 5) рекомендации относительно массы тела, регулярной физической активности, отказа от курения и соблюдения диеты;
- 6) оценка функции сердца в период беременности и общей анестезии.

На схеме (рис. 1) даны рекомендации по скринингу и лечению этих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams MJ, Hardenbergh PH, Coustine LS, Lipshultz SE. Radiation-associated cardiovascular disease. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;45:55-75. doi: 10.1016/S1040-8428(01)00227-X.



Рис. 1. Рекомендации по скринингу, мониторингованию и лечению кардиомиопатий, возникших после использования кардиотоксической противоопухолевой терапии

2. Goorin AM, Borow KM, Goldman A, et al. Congestive heart failure due to adriamycin cardiotoxicity: its natural history in children. *Cancer*. 1981;47:2810-6. doi: 10.1002/1097-0142(19810615)47:12<2810::AID-CNCR2820471210>3.0.CO;2-4.
3. Green DM, Grigoriev YA, Nan B, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol*. 2001;19:1296-34. doi: 10.1200/jco.2001.19.7.1926.
4. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT, et al. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85:25-31. doi: 10.1093/jnci/85.1.25.
5. Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics 2002. *CA*. 2002;52:23-47. doi: 10.3322/canjclin.52.1.23.
6. Kremer LC, Dalen EC, Offringa M, et al. Anthracycline-induced clinical heart failure in a cohort of 607 children: long-term follow-up study. *J Clin Oncol*. 2001;19:191-6. doi: 10.1200/JCO.2001.19.1.191.
7. Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, et al. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systemic review. *Ann Oncol*. 2002;13:819-29. doi: 10.1093/annonc/mdf167.
8. Krischer JP, Cuthberston DD, Epstein S, et al. Risk factors for early anthracycline clinical cardiotoxicity in children: the Pediatric Oncology Group Experience. *Prog Pediatr Cardiol*. 1998;8:83-90. doi: 10.1016/S1058-9813(98)00005-8.
9. Lefrak EA, Pitha J, Rosenheim S, et al. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*. 1973;32:302-14. doi: 10.1002/1097-0142(197308)32:2<302::AID-CNCR2820320205>3.0.CO;2-2.
10. Lipshultz SE. Ventricular dysfunction clinical research infants, children, and adolescents. *Prog Pe-*

- diatr Cardiol.* 2000;12:1-28. doi: 10.1016/S1058-9813(00)00076-X.
11. Lipshultz SE. Ventricular dysfunction clinical research in infants, children, and adolescents. *Prog Pediatr Cardiol.* 2000;12:1-28. doi: 10.1016/S1058-9813(00)00076-X.
 12. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effects of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2004;351:145-53. doi: 10.1056/NEJMoa035153.
 13. Meadows AT. Risk factors for second malignant neoplasms: report from the Late Effects Study Group. *Bull Cancer.* 1988;75(1):125-30.
 14. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2001;19:3163-72. doi: 10.1200/JCO.2001.19.13.3163.
 15. Moller TR, Garwitz S, Barlow L, et al. Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence: a population-based study in the Nordic countries. *J Clin Oncol.* 2001;19:3173-81. doi: 10.1200/JCO.2001.19.13.3173.
 16. Oberlin O. When quality of life is the major challenge. *J Clin Oncol.* 2002;20:3051-3. doi: 10.1200/JCO.2002.20.14.3051.
 17. Pragma C, Berett G, Vigo PL, et al. Adriamycin cardiotoxicity: a survey of 1273 patients. *Cancer Treat Rep.* 1979;63:827-34.
 18. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, et al. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(11):3502-8. doi: 10.1200/JCO.1998.16.11.3502.
 19. Schellong G, Riepenhausen M, Bruch C, et al. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55:1145-52. doi: 10.1002/pbc.22664.
 20. Sorensen K, Levitt G, Bull C, et al. Anthracycline dose in childhood acute lymphoblastic leukemia: issues of early survival versus late cardiotoxicity. *J Clin Oncol.* 1997;15:61-8. doi: 10.1200/JCO.1997.15.1.61.
 21. Sorensen K, Levitt G, Bull C, et al. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: a prospective longitudinal study. *Cancer.* 2003;97:1991-8. doi: 10.1002/cncr.11274.
 22. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan Ch, et al. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA.* 1991;266:1672-7. doi: 10.1001/jama.1991.03470120074036.
 23. Tebbi CK, London WB, Friedman D, et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2007;25:493-500. doi: 10.1200/JCO.2005.02.3879.
 24. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;97:710-7. doi: 10.7326/0003-4819-91-5-710.
 25. Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, et al. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. *J Clin Oncol.* 1996;14:362-72. doi: 10.1200/JCO.1996.14.2.362.

◆ Информация об авторах

Светлана Александровна Кулева — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, заведующая, отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Татьяна Юрьевна Семиглазова — д-р мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник, научный отдел инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Дарья Андреевна Звягинцева — аспирант, научный отдел инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Svetlana A. Kulyova — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Head. Department of Children's Chemotherapy and Combined Modality Therapy. N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Tatiana Yu. Semiglazova — MD, PhD, Dr Med Sci, Leading Scientist, Scientific Department of Innovative Methods of Therapy and Rehabilitation. N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Daria A. Zvyagintseva — Postgraduate Student, Scientific Department of Innovative Methods of Therapy and Rehabilitation. N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

Маргарита Борисовна Белогурова — д-р мед. наук, профессор, заведующий, кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Светлана Вячеславовна Иванова — отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Ирина Владимировна Окишева — ординатор, отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Margarita B. Belogurova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Oncology with Radiology and Radiotherapy Course. St Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Svetlana V. Ivanova — Department of Children's Chemotherapy and Combined Modality Therapy. N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Irina V. Okisheva — Resident doctor, Scientific Department of Innovative Methods of Therapy and Rehabilitation. N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.