

5. Cafforio P., Palmirotta R., Lovero D., Cicinelli E., Cormio G., Silvestris E. et al. Liquid Biopsy in Cervical Cancer: Hopes and Pitfalls. *Cancers*. 2021; 13: 3968. DOI: 10.3390/cancers13163968
6. Simon D. A., Dimitrievich E. Case report: detection of an advanced ovarian malignancy by cervical cytology. *SDJ Med*. 2003; 56 (10): 427–429.
7. Wang H., Chen P. C. Primary serous peritoneal carcinoma presenting first on a routine Papanicolaou smear: a case report. *Acta Cytol*. 2010; 54 (4): 623–626.
8. Kinde I., Bettgowda C., Wang Y., Wu J., Agrawal N., Shih I. M. et al. Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers. *Sci. Transl. Med*. 2013; 5: 167ra4.
9. Коваленко Н.В., Кит О.И., Максимов А.Ю., Демидова А.А. Возможности скрининга рака тела матки по содержанию молекулярных маркеров в моче и вагинально-цервикальном секрете. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 3 (68): 141–145.
Kovalenko N. V., Kit O. I., Maksimov A. Yu., Demidova A. A. Possibilities of screening for cancer of the uterine body by the content of molecular markers in urine and vaginal-cervical secretion. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (3): 141–145. (In Russ.). DOI: 10.1620/0869-2084-2023-68-3-141-145
10. Collaborative group on epidemiological studies of ovarian cancer. Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *Plos med*. 2012; 9 (4): e1001200. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001200
11. Nagle C. M., Dixon S. C., Jensen A., Kjaer S. K., Modugno F., de Fazio A. et al. Ovarian Cancer Association Consortium. Obesity and survival among women with ovarian cancer: results from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Br J Cancer*. 2015; 113 (5): 817–826.
12. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В. и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (4): 311–325.
Dedov I. I., Mokrysheva N. G., Melnichenko G. A., Troshina E. A., Mazurina N. V., Ershova E. V. et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum*. 2021; 23(4): 311–325. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2021.4.200832
13. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020; 9 (4): 47. DOI: 10.21037/cco-20-34

Статья поступила / Received: 10.12.2024
Получена после рецензирования / Revised: 09.06.2025
Принята в печать / Accepted: 11.06.2025

Сведения об авторах

Графская Мария Юрьевна, к.м.н., докторант¹. E-mail: mariagrafskaja@ya.ru. ORCID: 0009-0005-8204-705X

Максимов Алексей Юрьевич, д.м.н., проф., заместитель генерального директора¹. E-mail: aleksei.maxim0w@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1397-837X

Вереникина Екатерина Владимировна, д.м.н., зав отделением онкогинекологии¹. E-mail: ekat.veren@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1084-5176

Демидова Александра Александровна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой медицинской физики, математики и информационных технологий². E-mail: alald@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-3545-9359

Тимошкина Наталья Николаевна, к.м.н., зав. лабораторией молекулярной онкологии¹. E-mail: n.timoshkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6358-7361

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

² ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

Автор для переписки: Демидова Александра Александровна. E-mail: alald@inbox.ru

About authors

Grafskaya Maria Yu., PhD Med, doctoral student¹. E-mail: mariagrafskaja@ya.ru. ORCID: 0009-0005-8204-705X

Maksimov Alexey Yu., DM Sci (habil.), professor, deputy general director². E-mail: aleksei.maxim0w@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1397-837X

Verenikina Ekaterina V., DM Sci (habil.), head of Dept of Oncogynecology¹. E-mail: ekat.veren@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1084-5176

Demidova Alexandra A., DM Sci (habil.), associate professor, head of Dept of Medical Physics, Mathematics and Information Technology¹. E-mail: alald@inbox.ru. ORCID: 0000-0003-3545-9359

Timoshkina Natalia N., PhD Med, head of Laboratory of Molecular oncology². E-mail: n.timoshkina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6358-7361

¹ National Medical Research Center of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

² Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Demidova Alexandra Alexandrovna. E-mail: alald@inbox.ru

Для цитирования: Графская М.Ю., Максимов А.Ю., Вереникина Е.В., Демидова А.А., Тимошкина Н.Н. Информативность генетического исследования биологической среды, полученной при тестах Папаниколау, для скрининга рака яичников. *Медицинский алфавит*. 2025; (14): 16–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-16-20>

For citation: Grafskaya M. Yu., Maksimov A. Yu., Verenikina E. V., Demidova A. A., Timoshkina N. N. Informative value of genetic testing of the biological environment obtained during Papanicolaou tests for ovarian cancer screening. *Medical alphabet*. 2025; (14): 16–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-16-20>



DOI: 10.33667/2078-5631-2025-14-20-25

Кардиотоксичность противоопухолевой терапии у детей. Обзор литературы

А.Р. Туркия

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Кардиотоксичность противоопухолевой терапии у детей представляет собой важную и актуальную проблему в детской онкологии. В последние десятилетия благодаря внедрению новых методов лечения наблюдается значительный рост выживаемости детей с онкологическими заболеваниями, однако развивающиеся в ходе противоопухолевого лечения кардиоваскулярные осложнения становятся частой проблемой и оказывают серьезное влияние на качество жизни пациентов, а также могут увеличивать риски летальных исходов.

Цель. Рассмотреть существующие данные о кардиотоксичности, возникающей в результате применения противоопухолевых препаратов у детей, с акцентом на механизмы ее развития, клинические проявления, методы диагностики, подходы к лечению и профилактике.

Материалы и методы. При написании обзора литературы проведен анализ данных, представленных в базах данных PubMed, Scopus, eLIBRARY, посвященных проблеме кардиотоксичности противоопухолевой терапии у детей за период 2013–2024 гг.

Заключение. Кардиотоксичность остается важной и недооцененной проблемой в детской онкологии. Объективная оценка сердечно-сосудистого риска до, во время и после проведения химиотерапии, своевременная диагностика осложнений и внедрение методов кардиопротекции могут существенно повысить качество и продолжительность жизни детей, перенесших злокачественные заболевания. Необходимы дальнейшие исследования для разработки стандартизированных протоколов скрининга и профилактики кардиотоксичности у данной категории пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кардиотоксичность, противоопухолевая терапия, кардиомиопатия, антрациклины, дети и подростки.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Cardiotoxicity of antitumor therapy in children. Literature review

L. R. Turkiya

N. N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

SUMMARY

Abstract. Relevance. Cardiotoxicity of antitumor therapy in children represents the important problem in pediatric oncology. In recent decades, due to the introduction of new treatment methods, there has been a significant increase in the survival rate of children with oncologic diseases, but cardiovascular complications developing during antitumor treatment become a frequent problem and have a serious impact on the quality of life of patients, as well as may increase the risks of lethal outcomes.

Objective. To review the existing data on cardiotoxicity resulting from the use of antitumor drugs in children, with emphasis on the mechanisms of its development, clinical manifestations, diagnostic methods, approaches to treatment and prevention.

Materials and Methods. When writing the literature review, data were analyzed in databases PubMed, Scopus, eLIBRARY devoted to the problem of cardiotoxicity of antitumor therapy in children for the period 2013–2024.

Conclusion. Cardiotoxicity remains an important and underestimated problem in pediatric oncology. Objective assessment of cardiovascular risk before, during and after chemotherapy, timely diagnosis of complications and implementation of cardioprotection methods can significantly improve the quality and duration of life of children with malignant diseases. Further research is needed to develop standardized protocols for screening and prevention of cardiotoxicity in these children.

KEYWORDS: cardiotoxicity, antitumor therapy, cardiomyopathy, anthracyclines, children and adolescents.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Современные успехи в лечении злокачественных опухолей у детей и взрослых позволяют при ряде нозологий излечивать большинство пациентов. Наиболее ярко эти достижения представлены в онкогематологии, когда при остром лимфобластном лейкозе в педиатрической когорте больных 10-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 90,4% [1]. При лимфоме Ходжкина с распространенными стадиями удастся достичь 14-летней ОВ в 97,7% случаев [2]. При анапластической крупноклеточной лимфоме ОВ составляет 85,67% у детей [3]. В связи с высокой эффективностью принципов терапии онкогематологических заболеваний в педиатрии данные подходы были адаптированы для лечения взрослых пациентов, что позволило повысить показатели выживаемости и достичь 5-летней ОВ при неходжкинских лимфомах в 85% [4, 5].

В основе высокой эффективности терапии злокачественных опухолей лежит принцип риск-адаптированного лечения, когда при наличии факторов неблагоприятного прогноза происходит интенсификация режимов цитотоксического воздействия для достижения наилучших результатов [6, 7]. Обратной стороной высокой эффективности современного противоопухолевого лечения является его токсичность. В связи с этим целью терапии злокачественных опухолей у детей и взрослых является не только достижение высоких показателей многолетней выживаемости, но и снижение частоты побочных (в том числе отдаленных) эффектов [8, 9]. Побочные эффекты проведенного противоопухолевого лекарственного лечения могут быть непосредственными (миелотоксичность, мукозиты, алопеция, кардио-, гепато-, нейро-, нефротоксичность) и отдаленными (кардио-, нейро-, гонадотоксичность и др.), которые развиваются через несколько лет после завершения противоопухолевого лечения. Вероятность реализации того или иного варианта токсичности зависит от разовых и суммарных доз цитостатиков, программы терапии, сочетания лекарственного и лучевого лечения, а также от индивидуальных генетических полиморфизмов генов метаболизма и транспорта лекарственных средств [10, 11].

Кардиотоксичность – это повреждение сердечной мышцы, вызванное действием химических веществ, в том числе препаратов, используемых для лечения злокачественных опухолей. При противоопухолевой терапии кардиотоксичность может проявляться как остро – в первые недели терапии, так и в отдаленные сроки – в течение первого года или через несколько лет после завершения лечения, что влияет на прогноз и качество жизни пациента [12].

Острая кардиотоксичность обычно представляет собой возникновение нарушений ритма или изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), а также бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка или появление перикардального выпота в первые недели терапии препаратами, обладающими повреждающим действием на сердце. Перечисленные изменения, чаще обратимые, при условии своевременной их диагностики и начала терапии и не имеют дозозависимого эффекта [12, 13]. Поздняя кардиотоксичность, напротив, может развиваться через несколько месяцев или несколько лет после завершения терапии, в связи с чем необходимо проведение лабораторно-инструментального контроля в объеме ЭКГ, эхокардиографии и определение уровня сердечных маркеров (тропонины, мозговой натрийуретический пептид) не только во время терапии, но и после ее окончания [12–16].

По данным исследования Lipshultz S. E. и соавт. (2013) [17], включившего 130 пациентов, получавших противоопухолевую терапию в детском возрасте, выявлена значительная зависимость развития кардиотоксичности от кумулятивной дозы антрациклинов, объема и локализации лучевого воздействия, а также наличия дополнительных факторов риска со стороны сердечно-сосудистой системы. На основании чего выделяются следующие группы риска:

- группа высокого риска: пациенты, получившие суммарную дозу антрациклинов свыше 300 мг/м², подвергшиеся облучению средостения в суммарной очаговой

дозе выше 30 Гр, пациенты сотягощенным анамнезом и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы в семье);

- группа среднего риска: пациенты с кумулятивной дозой антрациклинов в пределах 100–300 мг/м², получавшие облучение органов грудной клетки в ограниченных суммарных очаговых дозах от 15 до 30 Гр, пациенты без выраженных факторов риска, но с потенциальной генетической предрасположенностью к заболеваниям сердечно-сосудистой системы;
- группа низкого риска: пациенты, получившие суммарную дозу антрациклинов менее 100 мг/м², не подвергавшиеся облучению органов грудной клетки или получившие облучение в суммарной очаговой дозе менее 15 Гр, а также не имеющие факторов, повышающих риск сердечно-сосудистых осложнений.

В исследовании Armenian S. H. и соавт. (2017) [18], в которое вошли 574 пациента, к основным факторам риска помимо кумулятивной дозы антрациклинов (свыше 300 мг/м²), облучения средостения (в суммарной очаговой дозе более 30 Гр) также отнесен возраст младше 5 лет на момент проведения противоопухолевого лечения, а также женский пол. Вследствие лечения у 6% обследованных была выявлена сниженная фракция выброса левого желудочка (менее 52%), у 30% – нарушение глобальной продольной деформации. Около 30% случаев потребовали медикаментозного лечения [18]. Согласно данным Hudson M. M. и соавт. (2013), частота клинически выраженной сердечной недостаточности среди взрослых пациентов, перенесших онкологические заболевания в детском возрасте, достигает 6,6% при длительности наблюдения более 15 лет [19].

Кардиотоксичные препараты, патогенез развития токсического эффекта

Кардиотоксичность противоопухолевых препаратов обусловлена как непосредственным повреждающим действием на кардиомиоциты, так и активацией более сложных молекулярно-клеточных процессов, включая окислительный стресс, воспалительные реакции и митохондриальную дисфункцию.

Одним из ключевых факторов в развитии токсических изменений сердца считается избыточное образование активных форм кислорода (АФК) [20, 21]. В исследованиях было показано, что при использовании таких химиопрепаратов, как доксорубин, цисплатин, винкристин, цитозин-арабинозид и дакарбазин, значительно повышается уровень АФК, что сопровождается нарушением баланса

антиоксидантной системы и увеличением содержания продуктов перекисного окисления липидов [20]. В основе кардиотоксического действия антрациклинов лежит их связывание с ферментом топоизомеразой II β , что приводит к повреждению ДНК, нарушению функции митохондрий и запуску апоптоза. Помимо этого, доксорубин запускает каскад реакций свободнорадикального окисления белков, липидов и нуклеиновых кислот с последующей дисфункцией и гибелью клеток [12, 20, 21]. В дальнейшем это может проявляться снижением систолической и диастолической функций сердца, усугублением ишемии миокарда, нарушениями в проводящей системе, развитием аритмий. Дополнительные механизмы патогенеза включают ухудшение коронарной микроциркуляции вследствие дисфункции эндотелия и снижения плотности капиллярной сети, что ведет к снижению контрактильности миокарда. Кроме того, антрациклины могут угнетать активность фибробластов, тем самым замедляя процессы репарации поврежденных участков сердечной мышцы [22]. Риски кардиотоксичности зависят от кумулятивной дозы препарата, режима введения, а также от совместного использования с другими группами кардиотоксичных препаратов или методов противоопухолевого лечения (табл.) [17]. Так, риск развития дисфункции сердца существенно возрастает при сопутствующей лучевой терапии, особенно при использовании высокой (более 30–35 Гр) суммарной очаговой дозы на область средостения и левую половину грудной клетки.

Алкилирующие препараты (циклофосфамид, ифосфамид, цисплатин) также могут вызывать кардиотоксичность. Нежелательные эффекты чаще всего имеют дозозависимый характер, усиливаются при сочетанном применении с другими кардиотоксичными препаратами. Помимо развития застойной сердечной недостаточности, перикардального выпота, согласно исследованиям, циклофосфамид при использовании в составе высокодозной химиотерапии может вызывать легочную артериальную гипертензию, нарушения ритма и проводимости [13, 22]. Частота кардиотоксичности ифосфамида регистрируется менее чем в 2%, но может возрастать при применении высокодозных схем (при кумулятивной дозе ифосфамида >60 г/м²), особенно в комбинации с антрациклинами. Ифосфамид вызывает нарушения сердечного ритма, изменения сегмента ST или T-зубца на ЭКГ, снижение амплитуды комплекса QRS. Лечение цисплатином также может осложняться нарушениями ритма, в частности, суправентрикулярными тахикардиями, брадикардией, нарушениями внутрижелудочковой проводимости, а также ишемическими изменениями на ЭКГ и даже инфарктом миокарда.

Иммунотерапевтические препараты, в частности ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) (пембролизумаб, ниволумаб, ипилимумаб), химерные антиген-рецепторные Т-клетки (CAR-T) и моноклональные антитела (динутуксимаб, ритуксимаб) могут вызывать кардиотоксичность, запуская иммунные цитотоксические реакции. Одним из ключевых патогенетических механизмов является развитие иммуноопосредованного миокардита при применении ИКТ (анти-PD-1, анти-CTLA-4 и др.). Активация

Таблица
Частота развития клинически значимой кардиотоксичности,
в зависимости от дозы доксорубина

Кумулятивная доза доксорубина	Частота клинически значимой кардиотоксичности
<300 мг/м ²	<5%
300–450 мг/м ²	5–26%
>550 мг/м ²	до 48%

Т-лимфоцитов и снижение иммунной толерантности могут привести к перекрестной аутоагрессии против антигенов кардиомиоцитов. По данным литературы, подобное осложнение развивается в первые 12 недель (реже после 20 недель) лечения, и летальность может достигать 35–50%. Гистологически выявляется лимфоцитарная инфильтрация миокарда с признаками некроза [23].

CAR-T-клеточная терапия ассоциируется с развитием синдрома высвобождения цитокинов (cytokine release syndrome, CRS), в патогенезе которого ключевую роль играют интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α и интерферон- γ . Высокий уровень провоспалительных цитокинов вызывает системную воспалительную реакцию, нарушает гемодинамику и приводит к снижению сократительной функции миокарда, аритмиям и острой сердечной недостаточности [24].

Терапия моноклональными антителами, несмотря на отсутствие прямого кардиотоксического действия, может также вызывать кардиальные осложнения посредством развития цитокин-опосредованной воспалительной реакции. В ряде случаев описаны эпизоды гипотензии, тахикардии, миокардита и аритмий, возникающие преимущественно в период инфузии препарата [25, 26]. Патогенетически эти эффекты обусловлены высвобождением провоспалительных цитокинов, а также изменениями сосудистой проницаемости и системной гемодинамики. Кроме того, динутуксимаб часто используется в сочетании с цитостатической терапией, что усиливает риск токсического воздействия на миокард [27]. По данным клинических исследований, частота тяжелых сердечно-сосудистых осложнений при применении динутуксимаба не превышает 1% [28]. Однако в связи с потенциальными рисками рекомендуется проведение кардиологического мониторинга, включающего регистрацию ЭКГ, эхокардиографию и определение биомаркеров (тропонин, NT-proBNP) до и в процессе терапии [28, 29]. Также у пациентов, получающих иммунотерапию, могут наблюдаться воспалительное поражение сосудов (васкулит), тромботические осложнения и ишемические повреждения миокарда. Нарушение баланса между эффекторными и регуляторными иммунными клетками способствует развитию хронического воспаления и фиброза сердечной ткани, что может приводить к отсроченной кардиотоксичности [30].

Диагностика кардиотоксичности

Для своевременного выявления кардиотоксических осложнений, возникающих на фоне противоопухолевой терапии, особенно при применении препаратов с известным кардиотоксическим потенциалом, необходимо проведение комплексного клинико-инструментального и лабораторного мониторинга. Помимо стандартного клинического осмотра и сбора анамнеза, всем пациентам перед началом терапии, а также в ходе ее проведения показано проведение базовой оценки состояния сердечно-сосудистой системы [12, 13].

Всем пациентам следует выполнять 12-канальную электрокардиографию (ЭКГ) до начала лечения с оценкой длительности скорректированного интервала QT (по формулам

Базетта или Фридерика) [12, 31]. Повторное исследование рекомендуется проводить через 7–15 дней после старта терапии или изменения дозы кардиотоксичного препарата, далее ежемесячно в течение первых трех месяцев, а затем периодически, в зависимости от используемого препарата и состояния пациента. ЭКГ позволяет выявить такие проявления кардиотоксичности, как нарушения ритма и проводимости, изменения сегмента ST и удлинение интервала QT. При подозрении на аритмии возможно проведение суточного мониторирования ЭКГ.

Другим важным методом диагностики является эхокардиография – основной метод для оценки фракции выброса левого желудочка. Критерием дисфункции левого желудочка (ЛЖ), связанной с противоопухолевым лечением, является снижение фракции выброса (ФВ) более чем на 10 процентных единиц от исходной величины при абсолютном значении ниже 50% [12, 13, 31]. Это снижение должно быть подтверждено при проведении повторной визуализации сердца через 2–3 недели после исходного диагностического обследования, показавшего начальное снижение ФВ ЛЖ. При отсутствии клинических проявлений у пациентов с исходно нормальной функцией сердца определение ФВ ЛЖ рекомендовано проводить во время терапии каждые 2–3 месяца. Пациентам высокого риска может потребоваться более частый мониторинг – перед каждым введением кардиотоксичного химиопрепарата или через каждые 2–3 цикла терапии. При проведении ЭхоКГ предпочтительно использовать показатели ФВ ЛЖ, полученные при 3D-исследовании, а при отсутствии технической возможности – ФВ ЛЖ в 2D-режиме по методу Симпсона. Показатели ФВ ЛЖ, полученные при измерении в одномерном режиме (по Тейхольцу), использовать не рекомендуется, поскольку результаты могут оказаться неточными у пациентов с нарушением локальной сократимости ЛЖ.

В настоящее время также существуют методы исследования, отличающиеся более высокой чувствительностью при оценке систолической функции ЛЖ, по сравнению с фракцией выброса, в связи с чем они могут быть использованы для выявления ранних изменений сократительной способности ЛЖ, например, исследование показателя продольного систолического сжатия миокарда левого желудочка (GLS – global longitudinal strain).

В исследованиях было показано, что GLS во время или после лечения антрациклинами предшествует снижению ФВ. Согласно рекомендациям экспертов Европейского кардиологического общества, Американского эхокардиографического общества и Европейской ассоциации специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы, значимым считается снижение GLS более чем на 15% от исходной величины. Определение GLS рекомендуется при доступности метода до начала и в процессе противоопухолевой терапии для выявления ранних признаков кардиотоксичности. Нормативы GLS зависят от пола и возраста больного, а также от эхокардиографического оборудования, поэтому для начальной оценки и дальнейшего мониторинга следует использовать один и тот же аппарат.

В некоторых случаях пациентам с тяжелой сердечно-сосудистой патологией для более детальной оценки структурных изменений миокарда может быть рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с внутривенным контрастированием. Данный метод позволяет более точно определить фракцию выброса, а также другую структурную патологию сердца.

Для мониторинга функции сердца в процессе терапии целесообразно использовать тот же метод, который применялся при первичной оценке ФВ ЛЖ.

Еще одним способом ранней диагностики кардиотоксичности является определение уровня тропонина I или T в сыворотке крови [12–14]. Устойчивое повышение уровня тропонина I/T в процессе или после окончания кардиотоксичной противоопухолевой терапии является надежным предвестником последующего снижения ФВ ЛЖ.

Определение уровня BNP (мозговой натрийуретический пептид) и NT-proBNP (N-терминальный фрагмент натрийуретического пептида) является неотъемлемой частью диагностики сердечной недостаточности, однако их повышение обычно отражает уже выраженную дисфункцию ЛЖ и не может использоваться как маркер раннего повреждения сердца. В то же время повышение уровней BNP и NT-proBNP может отмечаться и при нормальной функции сердца за счет проходящего значительного увеличения объема циркулирующей крови при введении противоопухолевых препаратов, а также при сепсисе и почечной недостаточности.

Мониторинг рекомендуется начинать на ранних этапах лечения и продолжать после завершения терапии, так как кардиотоксичность может проявляться в отдаленные сроки – как в течение первого года после завершения терапии, так и через несколько лет [12, 13, 17, 18].

Профилактика и лечение

С целью снижения риска развития дисфункции ЛЖ и иных нарушений сердечно-сосудистой системы у детей, получающих противоопухолевую терапию, необходимо применение комплекса профилактических мероприятий. Рекомендуется формирование и поддержание здорового образа жизни, включая сбалансированное питание, регулярную физическую активность, а также выявление и коррекцию традиционных факторов риска (ожирение, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, наличие наследственной предрасположенности к заболеваниям сердца) как до начала, в процессе, так и после окончания лечения. Важным этапом является контроль артериального давления и частоты сердечных сокращений с ориентацией на индивидуальные нормы по возрасту, полу и росту согласно центильным таблицам.

Важной составляющей профилактики сердечно-сосудистых осложнений у онкологических больных является физическая нагрузка [12, 32, 33]. Она оказывает положительное влияние на показатели гемодинамики и модифицируемые факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. У больных, относящихся к категории высокого риска развития дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, помимо общих мер

профилактики следует рассматривать изменение противоопухолевой терапии с целью снижения ее потенциальной кардиотоксичности и/или использование кардиопротективных препаратов. Так как лечению состояний, связанных с кардиотоксичностью противоопухолевыми препаратами, посвящено небольшое количество исследований, специфических методов, отличающихся от стандартной терапии сердечной недостаточности, предложено не было. С кардиопротективной целью применяются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, диуретики, в отдельных случаях сердечные гликозиды [12, 13, 31]. Дозировки препаратов подбираются врачом-кардиологом под контролем артериального давления, частоты сердечных сокращений, функции почек и уровня электролитов в сыворотке крови. Также, по возможности, при развитии осложнений необходимо рассматривать вопрос о коррекции терапии основного заболевания и снижения (до полной отмены) доз кардиотоксичных препаратов.

Исследования показывают, что у пациентов, получающих химиотерапию с включением кардиотоксичных препаратов, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний может увеличиваться на 10–30%. Таким образом, раннее выявление и лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы может существенно улучшать прогноз и по онкологическому заболеванию. Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов, всем взрослым пациентам, перенесшим онкологическое заболевание в детстве, рекомендована ежегодная клиническая оценка сердечно-сосудистого статуса, включая выполнение электрокардиографии, определение уровней натрийуретических пептидов, оценку риска сердечно-сосудистых заболеваний. Для пациентов низкого риска рекомендовано проведение ЭхоКГ не реже, чем каждые пять лет. Пациентам среднего и высокого риска целесообразно выполнять ЭхоКГ не реже двух раз в год [12, 32, 33].

Заключение

Кардиотоксичность является важной проблемой в лечении онкологических заболеваний у детей и взрослых. Современные методы диагностики и профилактики позволяют значительно снизить риски и улучшить прогноз, однако поражение сердца остается значимым фактором, влияющим на продолжительность жизни пациентов, переживших онкологические заболевания. В связи с этим необходимо оценивать риски сердечно-сосудистых осложнений перед началом лечения, продолжать изучение данной темы, быть настороженным не только относительно лечения антрациклинами, но и другими препаратами с кардиотоксичными побочными эффектами, обследовать пациентов не только во время лечения, но и после, для своевременной диагностики отдаленных последствий противоопухолевой терапии.

Список литературы / References

1. Алескерова Г. А., Шервашидзе М. А., Попа А. В., Валиев Т. Т., Курдюков Б. В., Батманова Н. А., Менткевич Г. А. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. Онкопедиатрия. 2016; 3 (4): 302–308.

- Aleskerova G.A., Shervashidze M.A., Popa A.V., Valiev T.T., Kurdjukov B.V., Batmanova N.A., Mentkevich G.L. Treatment Results of ALL IC-BFM 2002 Protocol in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Onkopediatria*. 2016; 3 (4): 302–308. (In Russ.).
2. Беляева Е.С., Сусулева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020; 3 (2): 149–153.
Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The importance of intensive chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma in children. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020; 3 (2): 149–153. (In Russ.).
 3. Валиев Т.Т., Морозова О.В., Ковригина А.М., Махонина Л.А., Шолохова Е.Н., Серебрякова И.Н., Попа А.В., Тупицын Н.Н., Менткевич Г.Л. Диагностика и лечение анапластических крупноклеточных лимфом у детей. *Гематология и трансфузиология*. 2012; 57 (1): 3–9.
Valiev T.T., Morozova O.V., Kovrigina A.M., Makhonova L.A., Sholokhova E.N., Serebryakova I.N., Popa A.V., Tupitsyn N.N., Mentkevich G.L. Diagnosis and treatment of anaplastic large-cell lymphomas in children. *Hematology and Transfusiology*. 2012; 57 (1): 3–9. (In Russ.).
 4. Барях Е.А., Тюрин Н.Г., Воробьев В.И., Гемдзян Э.Г., Мангасарова Я.К., Клясова Г.А., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Звонков Е.Е., Вернюк М.А., Червошова А.М., Поляков Ю.Ю., Мисирова А.Е., Валиев Т.Т., Жеребцова В.А., Магомедова А.У., Галстян Г.М., Яцков К.В., Нестерова Е.С., Воробьев А.И. и др. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркитта по протоколу AB-M-04. *Терапевтический архив*. 2015; 87 (7): 4–14.
Baryakh E.A., Tyurina N.G., Vorobyov V.I., Gemdzhyan E.G., Mangasarova Ya.K., Klyasova G.A., Kovrigina A.M., Obukhova T.N., Zvonkov E.E., Vemyuk M.A., Chervoshova A.M., Polyakov Yu.Yu., Misirina A.E., Valiev T.T., Zherebtsova V.A., Magomedova A.U., Galstyan G.M., Yatskov K.V., Nesterova E.S., Vorobyov A.I. et al. (2015). Therapy for Burkitt's lymphoma according to the BL-M-04 protocol: 12-year experience. *Therapeutic Archive*. 2015; 87 (7): 4–14. (In Russ.).
 5. Виноградова Ю.Е., Луценко И.Н., Капланская И.Б., Воробьев И.А., Самойлова Р.С., Григидзе Л.А., Рыжикова Н.А., Валиев Т.Т., Гилязитдинова Е.А., Дзулакия У.Л., Егорова Е.К., Звонков Е.Е., Красильникова Б.Б., Магомедова А.У., Марголин О.В., Марьян Д.С., Кременецкая А.М., Кравченко С.К., Воробьев А.И. Эффективность терапии различных вариантов анаплазированных Т-крупноклеточных лимфом. *Терапевтический архив*. 2008; 80 (7): 33–37.
Vinogradova Yu.E., Lutsenko I.N., Kaplanskaya I.B., Vorob'ev I.A., Samoilova R.S., Gorgidze L.A., Ryzhikova N.A., Valiev T.T., Gilyazitdinova E.A., Dzulakia U.L., Egorova E.K., Zvonkov E.E., Krasilnikova B.B., Magomedova A.U., Margolin O.V., Maryan D.S., Kremetskaya A.M., Kravchenko S.K., Vorob'ev A.I. Efficacy of therapy of different variants of anaplastic large T-cell lymphomas. *Therapeutic Archive*. 2008; 80 (7): 33–37. (In Russ.).
 6. Барях Е.А., Валиев Т.Т., Яцков К.В., Звонков Е.Е., Кременецкая А.М., Кравченко С.К., Магомедова А.У., Галстян Г.М., Клясова Г.А., Дрозжин А.А., Рязанова И.Б., Шулуто Е.М., Обухова Т.Н., Бирюкова Т.Н., Шевелев А.С., Грецов Е.М., Губкин А.В., Капланская И.Б., Готман Л.Н., Красильникова Б.Б. и др. Интенсивная терапия лимфомы Беркитта: описание двух клинических случаев. *Гематология и трансфузиология*. 2007; 52 (1): 41–43.
Baryakh E.A., Valiev T.T., Yatskov K.V., Zvonkov E.E., Kremetskaya A.M., Kravchenko S.K., Magomedova A.U., Galstyan G.M., Klyasova G.A., Drozhzhin A.A., Ryzanova I.B., Shuluto E.M., Obukhova T.N., Biryukova T.N., Shevelev A.S., Gretsov E.M., Gubkin A.V., Kaplanskaya I.B., Gotman L.N., Krasilnikova B.B. et al. Intensive therapy of Burkitt lymphoma: description of two clinical cases. *Hematology and Transfusiology*. 2007; 52 (1): 41–43. (In Russ.).
 7. Валиев Т.Т., Барях Е.А. Эволюция взглядов на диагностику и лечение лимфомы Беркитта. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2014; 7 (1): 46–56.
Valiev T.T., Baryakh E.A. Evolution of concepts for diagnosis and treatment of Burkitt's lymphoma. 2014; 7 (1): 46–56. (In Russ.).
 8. Валиев Т.Т., Барях Е.А., Зейналова П.А., Ковригина А.М., Кравченко С.К., Обухова Т.Н., Фалалеева Н.А., Сендерович А.И., Серебрякова И.Н., Каминская И.В., Левашов А.С., Менткевич Г.Л. Оптимизация диагностики и лечения лимфомы Беркитта у детей, подростков и молодых взрослых. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2014; 7 (2): 175–183.
Valiev T.T., Baryakh E.A., Zeynalova P.A., Kovrigina A.M., Kravchenko S.K., Obukhova T.N., Falalueva N.A., Senderovich A.I., Serebryakova I.N., Kaminskaya I.V., Levashov A.S., Mentkevich G.L. Optimization of diagnosis and treatment of Burkitt lymphoma in children, adolescents and young adults. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice*. 2014; 7 (2): 175–183. (In Russ.).
 9. Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф., Моисеенко Е.И., Медведовская Е.Г., Михайлова С.Н., Синягина Ю.В. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. *Современная онкология*. 2016; 18 (1): 55–60.
Zaeva G.E., Valiev T.T., Gavrilenko T.F. et al. Long-term effects of pediatric cancer therapy: 35-year clinical experience. *Journal of Modern Oncology*. 2015; 18 (1): 55–60. (In Russ.).
 10. Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021; 8 (4): 60–70.
Gurieva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021; 8 (4): 60–70. (In Russ.).
 11. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Бельшева Т.С. Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкогематология*. 2022; 17 (3): 137–159.
Valiev T.T., Shervashidze M.A., Belysheva T.S. Toxicity assessment of acute lymphoblastic leukemia treatment protocol ALL IC-BFM 2002. *Oncohematology*. 2022; 17 (3): 137–159. (In Russ.).
 12. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D. et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [published correction appears in *Eur Heart J*. 2016 Dec 24]. *Eur Heart J*. 2016; 37 (36): 2768–2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
 13. Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В., Виценя М.В., Гиляров М.Ю., Мартынюк Т.В., Панченко Е.П., Полтавская М.Г., Потиевская В.И., Трофимова О.П., Федоткина Ю.А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). *Евразийский кардиологический журнал*. 2022; (1): 6–79.
Chazova I.E., Ageev F.T., Aksenova A.V., Vitsenya M.V., Gilyarov M.Yu., Martynyuk T.V., Panchenko E.P., Poltavskaya M.G., Potievskaya V.I., Trofimova O.P., Fedotkina Yu.A. Eurasian clinical guidelines for cardiovascular complications of cancer treatment: diagnosis, prevention and treatment (2022). *Eurasian heart journal*. 2022; (1): 6–79. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1682-2022-1>
 14. Mavinkurve-Groothuis A.M., Kapusta L., Grool-Loonen J.J. et al. The role of biomarkers in assessment of cardiac toxicity in children. *BMC Cancer*. 2010; 10: article 519.
 15. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol*. 2015; 12 (11): 620. <https://doi.org/10.1038/nrcardiol.2015.133>
 16. Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J*. 2013 Apr; 34 (15): 1102–11.
 17. Lipshultz S.E., Cochran T.R., Franco V.I., Miller T.L. Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2013; 10: 697–710.
 18. Armenian S.H., Hudson M.M., Mulder R.L. et al. Surveillance guidelines for childhood cancer survivors. *The Lancet Oncology*. 2017; 18 (3): e145–e160.
 19. Hudson M.M., Ness K.K., Gurney J.G. et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA*. 2013; 309 (22): 2371–2381.
 20. Woiniak A, Drewa G, Woźniak B, Schachtschabel DO, Mla Klerzenkowska C, Drewa T. et al. The effect of antitumor drugs on oxidative stress in B16 and S91 melanoma cells in vitro. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2005; 11 (1): BR2229. PMID: 15614186.
 21. Беленков Ю.Н., Ершов В.И., Антифеева О.Н., Буданова Д.А., Кочкарева Ю.Б., Гадаев И.Ю., Бочкарникова О.В., Соколова И.Я., Кириченко Ю.Ю. Оценка роли показателей окислительного стресса и ранних маркеров повреждения и дисфункции миокарда у больных лимфопролиферативными заболеваниями. *Кардиология*. 2019; 59 (8): 47–53.
Belenkov Yu.N., Ershov V.I., Antufeyeva O.N., Budanova D.A., Kochkareva Yu.B., Gadaev I.Yu., Bockarnikova O.V., Sokolova I.Ya., Kirichenko Yu.Yu. Assessment of the Role of Oxidative Stress Indicators and Early Markers of Myocardial Injury and Dysfunction in Patients with Lymphoproliferative Diseases. *Kardiologia*. 2019; 59 (8): 47–53. (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2019.8.n682
 22. Justin Floyd DO, James P Morgan, MD, Ph D. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy agents other than anthracyclines, HER2-targeted agents, and fluoropyrimidines.
 23. Mahmood S.S. et al. Myocarditis with immune checkpoint inhibitors: A case series and systematic review. *Circulation*. 2018; 137 (18): 1791–1802.
 24. Lefebvre B. et al. Cardiovascular toxicities associated with CAR-T cell therapy: A review of clinical data. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77 (21): 2721–2730.
 25. Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D. et al. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEL): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19 (12): 1617–1629.
 26. Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F. et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363 (14): 1324–1334.
 27. Kholodenko I.V., Kalinovsky D.V., Doronin I.I. et al. Neuroblastoma origin and therapeutic targets for immunotherapy. *J. Immunol. Res*. 2018, article ID 7394268.
 28. U.S. Food and Drug Administration. Dinutuximab (Unituxin) Prescribing Information [Electronic resource]. 2015. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatofx_docs/label/01.05.2025
 29. Lemieux J., Porter C.C., Voss S.D. et al. Cardiac monitoring during dinutuximab therapy: institutional experience and recommendations. *Pediatr. Blood Cancer*. 2018; 65 (9): e27247.
 30. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M. et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020; 31 (2): 171–190. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>
 31. Беленков Ю.Н., Илгисонис И.С., Кириченко Ю.Ю., Муртузалиев Ш.М. Кардионкология сегодня: анализ первых европейских клинических рекомендаций 2022 года. *Кардиология*. 2023; 63 (7): 315.
Belenkov Yu.N., Ilgisonis I.S., Kirichenko Yu. Yu., Murtuzaliev Sh.M. Cardio-oncology today: digest of the first European clinical guidelines (2022). *Kardiologia*. 2023; 63 (7): 3–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.18087/cardio.2023.7.n2445>
 32. Tromp J., Stegink L.C., Van Veldhuisen D.J., Gietema J.A., van der Meer P. Cardio-oncology. Progress in diagnosis and management of cardiac dysfunction. *Clin Pharmacol Ther*. 2017; 101 (4): 481–90. <https://doi.org/10.1002/cpt.614>
 33. Smita B. Children's Hospital of Alabama, Birmingham, AL for her leadership in overseeing the initial development of the COG LTFU Guidelines as Chair of the COG Late Effects Committee, and for her continued oversight of all content in all versions of the COG LTFU Guidelines Version 6.0 – October 2023.

Статья поступила / Received: 06.05.2025

Получена после рецензирования / Revised: 11.05.2025

Принята в печать / Accepted: 21.05.2025

Сведения об авторе

Туркия Лана Романовна, врач-кардиолог научно-консультативного отделения НИИ детской онкологии и гематологии имени акад. РАН Л. А. Дурнова.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Для переписки: Туркия Лана Романовна. E-mail: turkiyal@mail.ru

About author

Turkiya Lana R., MD, cardiologist at Scientific and Consultative Department of Pediatric Oncology and Hematology Research Institute named after Academician of the Russian Academy of Sciences L.A. Durnov.

N.N. Blokhin National Medical Investigation Centre of Oncology, Moscow, Russia

Corresponding author: Turkiya Lana R. E-mail: turkiyal@mail.ru

Для цитирования: Туркия Л.Р. Кардиотоксичность противоопухолевой терапии у детей. Обзор литературы. *Медицинский алфавит*. 2025; (14): 20–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-20-25>

For citation: Turkiya L.R. Cardiotoxicity of antitumor therapy in children. Literature review. *Medical alphabet*. 2025; (14): 20–25. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-14-20-25>

