

# Отдаленные кардиальные осложнения противоопухолевого лечения у больных с гемобластозами

Е. И. Кузнецова, Д. Д. Цыренов

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

## РЕЗЮМЕ

Совершенствование методов диагностики, лекарственной и лучевой терапии способствует увеличению продолжительности жизни онкологических больных в том числе пациентов страдающих гемобластозами. Вместе с тем отмечается увеличение числа и расширение спектра возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы после перенесенного лечения. Выявление отдаленных токсических эффектов противоопухолевой терапии у больных с гемобластозами остается актуальной задачей.

**Цель:** оценить по данным литературы отдаленные побочные кардиотоксические эффекты у больных гемобластозами, получивших противоопухолевое лечение.

**Материал и методы.** При написании обзора литературы проведен анализ данных в специализированных медицинских базах Pubmed, Scopus, Web of Science с 1994 по 2024 годы.

**Результаты.** Кардиальные побочные эффекты противоопухолевого лечения у больных с гемобластозами могут носить отдаленный характер и реализовываться через годы после окончания терапии. Настоящий обзор посвящен анализу влияния различных вариантов терапии на сердечно-сосудистую систему у взрослых и детей, страдающих гемобластозами. Обсуждение вопроса корреляции молекулярных, генетических, биохимических факторов с развитием осложнений и пути их профилактики является основой для раннего выявления и лечения возникающих осложнений в отдаленном периоде, что будет способствовать улучшению качества жизни пациентов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** кардиотоксичность, химиотерапия, лучевая терапия онкология.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Long-term cardiology side effects of antitumor therapy in patients with hemoblastosis

E. I. Kuznetsova, D. D. Tsyrenov

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

## SUMMARY

The relevance of improving diagnostic methods, drug and radiation therapy contributes to an increase in the life expectancy of cancer patients including hemoblastosis. At the same time, the number of patients with various complications, including those from the cardiovascular system as a result of antitumor therapy, has increased. The identification of long-term toxic effects of antitumor therapy in patients with hemoblastosis is relevant due to the increased life expectancy of patients after treatment.

**Objective:** according to the literature, to evaluate the long-term side effects of cardiotoxic effects in patients with hemoblastosis who received antitumor treatment.

**Material and methods.** When writing a literature review, data were analyzed in specialized medical databases Pubmed, Scopus, Web of Science in patients with hemoblastosis from 1994 to 2024.

**Results.** Cardiotoxic side effects in patients with hemoblastosis as a result of antitumor therapy may occur in the long term years after treatment. This review is devoted to the analysis of the cardiotoxic effects of various forms of therapy on the heart in adults and children with hemoblastosis in the long-term period after treatment. The causes of side effects on the cardiovascular system are discussed, the molecular, genetic, and biochemical correlates of these disorders are described, and ways to prevent complications are considered. This, in turn, opens up opportunities for early detection and treatment of long-term complications in surviving patients. This will contribute to improving the quality of life of patients.

**KEYWORDS:** cardiotoxicity, chemotherapy, radiation therapy, oncology

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

Прогресс и мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении больных с гемобластозами способствуют увеличению числа излеченных пациентов и продолжительности их жизни. Наиболее значимые достижения были получены в терапии лейкозов и лимфом у детей, когда показатели многолетней выживаемости больных достигли 90,4–94,7% [1, 2]. Принципы интенсивного противоопухолевого лечения, разработанные детскими онкогематологами, стали основой для совершенствования подходов в лечении лимфом у взрослых пациентов, что способствовало повышению эффектив-

ности терапии и получению длительной выживаемости у 85% больных лимфомой Беркитта [3, 4]. Подобные результаты удалось достичь за счет интенсификации принципов противоопухолевого лечения и разработки риск-адаптированных подходов [4, 5, 6]. Однако, вместе с высокой эффективностью, интенсивные курсы химиотерапии (ХТ), лучевая терапия (ЛТ), а также таргетная терапия оказывают побочное влияние, в том числе на сердечно-сосудистую систему, и могут приводить к отдаленным побочным эффектам. Базовыми препаратами для терапии больных с гемобластозами

в разных возрастных группах, остаются доксорубин, метотрексат, цитарабин, ифосфамид, винкристин, этопозид, циклофосфамид, ритуксимаб и другие [5, 7]. Все они в той или иной степени обладают кардиотоксическим воздействием [8]. В различных клинических ситуациях по окончании цитостатической терапии показано проведение ЛТ, обладающее рядом дополнительных побочных эффектов. Актуальной является задача исследования отдаленных токсических эффектов противоопухолевой терапии у больных с гемобластозами в связи с увеличением продолжительности жизни пациентов [9, 10]. В онкогематологии наряду с выживаемостью, большое значение придается качеству жизни пациентов, которое тесно связано с отдаленной токсичностью перенесенной терапии [11].

Одним из основных препаратов для лечения больных с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), неходжкинскими лимфомами (НХЛ) и лимфомой Ходжкина (ЛХ) являются антрациклиновые антибиотики, такие как доксорубин и даунорубин – антибиотики, обладающие цитостатическим действием [1, 5, 6, 12]. Кардиотоксичность является наиболее частым и серьезным осложнением этого класса препаратов из-за способности оказывать прямое токсическое воздействие на кардиомиоциты, вызывая их повреждение и гибель. В настоящее время выделяют 2 типа повреждающего действия противоопухолевых препаратов на миокард. 1-й тип характеризуется развитием необратимой дисфункции миокарда за счет гибели кардиомиоцитов. Такой тип воздействия имеют антрациклиновые препараты (чаще всего доксорубин). Для 2-го типа характерна обратимая дисфункция кардиомиоцитов за счет частичного повреждения митохондрий и основных белков [13]. Антрациклины обладают дозозависимым риском развития кардиотоксичности, что приводит к кардиальным осложнениям. При превышении кумулятивной дозы антрациклина 450 мг/м<sup>2</sup> могут развиваться хроническая сердечная недостаточность (ХСН), перикардит, инфаркт миокарда (ИМ), аритмии. Кардиотоксический (КТ) эффект антрациклинов может возникнуть на любом этапе лечения. Острая КТ антрациклина проявляется во время лечения в виде кратковременных и обратимых нарушений сердечной деятельности с частотой встречаемости 1%. Ранняя хроническая КТ возникает в течение 1 года после окончания лечения и проявляется в виде дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и сердечной недостаточности (СН). Поздняя хроническая КТ обнаруживается через год и в отдаленные сроки после лечения и связана с гибелью кардиомиоцитов с дилатацией ЛЖ. Риск развития КТ повышается при ЛТ в суммарной дозе более 50 Гр, при терапии, содержащей антрациклины, или в сочетании с блеомицином и винкристином [14]. Во время терапии антрациклинами частота развития сердечной дисфункции составляет от 2% до 48% [15].

Основным отдаленным осложнением терапии у взрослых больных с гемобластозами является кардиомиопатия и СН. Клинически симптомами СН являются одышка в покое и при легкой нагрузке, тахикардия, отеки

голеней и стоп. При ХСН наблюдается постепенное нарастание симптомов. При эхокардиографическом (ЭХО-КГ) исследовании выявляется снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Симптомы развития кардиомиопатии и СН появляются через месяцы и годы после лечения препаратом. У взрослых пациентов, в отличие от детей, отдаленная кардиотоксичность в большей степени связана с нарушением сократимости ЛЖ. Как показано в работе Nequet O. et al., у 28% пациентов с лимфомами, через 8 лет после окончания стандартной и высокодозной терапии, включающей антрациклины, имели место дисфункция ЛЖ и субклиническая кардиомиопатия без клинических проявлений ХСН [16]. По данным Дорохиной Е. И. и соавт., у 60% больных с лимфомами через 6 лет после высокодозной ХТ, получивших кумулятивную дозу доксорубина 150–300 мг/м<sup>2</sup>, имелись признаки субклинической кардиомиопатии без проявлений застойной сердечной недостаточности (ЗСН). У пациентов с наиболее выраженными признаками кардиомиопатии имелись факторы риска кардиотоксичности – ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертония, сахарный диабет в анамнезе [17].

Антрациклины являются основной причиной кардиотоксичности у детей с ОЛЛ, и риск ее возникновения значительно возрастает при превышении кумулятивной дозы более 250 мг/м<sup>2</sup>. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и состояния, такие как СН, аритмии, заболевания коронарных артерий и другие были основными проявлениями у детей, получивших терапию ОЛЛ [18].

В отдаленном периоде у излеченных от ОЛЛ детей после окончания лечения, содержащей доксорубин, кардиотоксичность характеризуется хронической прогрессирующей сердечной дисфункцией. Частота осложнений нарастает с увеличением длительности наблюдения. По данным Lipshultz S. E., et al., у излеченных в детском возрасте от ОЛЛ, через 11,8 лет после окончания терапии, содержащей антрациклин, сердечно-сосудистые нарушения характеризуются прогрессирующей хронической дисфункцией сердца. Средний возраст детей на момент установления диагноза составил 4,8 года, медиана кумулятивной дозы доксорубина 352 мг/м<sup>2</sup>. У всех пациентов имелось снижение ФВЛЖ, связанное с нарушением сократимости сердца вследствие снижения массы желудочка и толщины его стенки по отношению к площади поверхности тела. Недостаточная масса желудочков была связана с прогрессирующим дефицитом сократительной способности и, возможно, снижением сердечного выброса и рестриктивной кардиомиопатией [19]. Имеются данные, что при оценке функциональных параметров сердца с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, уменьшение массы миокарда ЛЖ на фоне лечения антрациклинами имеет дозозависимый эффект и может быть ранним признаком необратимой поздней кардиотоксичности [20]. У излеченных в детском возрасте от ОЛЛ, получивших антрациклины, при исследовании через 1 год и более, частота субклинической кардиотоксичности, определяемой как нарушение систо-

лической функции (СФ) и/или увеличения постнагрузки, составляет от 0% до 57%. Аномальная СФ встречается чаще у тех пациентов, которые получили кумулятивную дозу антрациклина >300 мг/м<sup>2</sup> (15,5–27,8%), чем у пациентов, получивших кумулятивную дозу <300 мг/м<sup>2</sup> (0–15,2%). Факторами риска субклинической кардиотоксичности являются превышение кумулятивной дозы антрациклинов, как в более старшем, так и в более молодом возрасте на момент установления диагноза, длительный период наблюдения, проведение ЛТ, женский пол, частота введения антрациклина [21].

Бессимптомные кардиальные нарушения часто обнаруживаются у молодых взрослых, излеченных от лимфом, которые получили терапию, содержащую антрациклины. В исследовании Haddy TB et al., у молодых людей, излеченных от НХЛ, в сроки наблюдения от 1 года до 20 лет после лечения, содержащего доксорубин в суммарной дозе более 200 мг/м<sup>2</sup>, была выявлена дисфункция ЛЖ у 14% пациентов, из которых у половины больных имелись симптомы, и у второй половины – бессимптомное течение. Авторы приходят к выводу, что поздняя кардиотоксичность, связанная с терапией доксорубицином, была наиболее частым отдаленным последствием противоопухолевого лечения [22].

Ранее патогенез кардиотоксичности антрациклинов объясняли формированием свободных радикалов кислорода, вызывающих окислительный стресс. Однако, поздние исследования показали, что механизм кардиотоксичности антрациклинов основан, в том числе и на повреждении ДНК посредством нарушения нормального каталитического цикла топоизомеразы 2β, которое приводит к разрывам двух нитей ДНК и активации апоптоза, а также к изменениям в транскриптом с последующей дисфункцией митохондрий и образованием активных форм кислорода [23].

По данным литературы отмечено, ХТ антрациклином даже в малых дозах ассоциируется с риском кардиотоксичности. Факторами риска развития кардиомиопатии у пациентов, получающих стандартные дозы антрациклинов, являются комбинация с другими противоопухолевыми средствами (ифосфамид), выявленные ранее артериальная гипертензия (АГ), нарушения ритма сердца, ИБС. Особое место занимает генетическая предрасположенность к кардиотоксичности [24, 25]. Среди генетических факторов, повышающих восприимчивость к антрациклин-ассоциированным кардиотоксическим эффектам, появляется роль специфических однонуклеотидных полиморфизмов (SNP). В частности, несколько SNP, связанных с кардиотоксичностью антрациклина, влияют на гены, участвующие в метаболизме, транспорте антрациклина или последующих цитотоксических эффектах. В педиатрических группах выявлены полиморфизмы в генах CBR 1 и CBR 3 (кодирующих карбонилредуктазу), связанные с повышенной чувствительностью к кардиотоксичности. Полиморфизмы в генах ABCC 1 и ABCC 5 (кодирующих АТФ – связывающие транспортеры), ассоциированы с усилением вызванной антрациклином сердечной дисфункции [26].

Проблема отдаленных кардиотоксических последствий терапии в онкогематологии требует мультидисциплинарного подхода и обсуждается в международных экспертных обществах по изучению осложнений, вызванных химиотерапией. В 2022 году Европейское общество кардиологов опубликовало новые рекомендации по кардиоонкологии с подробной стратификацией рисков для пациентов, проходящих химиотерапию, и стратегией наблюдения во время и после прекращения химиотерапии. Выделены 9 категорий сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии: дисфункция миокарда и СН, ИБС, патология клапанов, нарушение ритма, АГ, тромбоэмболия, патология периферических сосудов и инсульт, легочная гипертензия, перикардальные осложнения [27].

В некоторых работах проведен поиск прогностических биомаркеров развития поздних кардиальных осложнений, вызванных ХТ. В исследовании Lipshultz SE et al., у излеченных детей от ОЛЛ через 4 года после окончания лечения показано, что поздние кардиальные осложнения, вызванные ХТ, связаны с уровнем сердечных биомаркеров в сыворотке крови. Выявлена корреляция между повышением уровня сердечного тропонина (сTnI) и снижением массы ЛЖ и толщины задней стенки ЛЖ в конце диастолы, по данным ЭХО-КГ. Аналогично, концентрация уровня N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) коррелировала с аномальным соотношением толщины и размера ЛЖ, что указывало на ремоделирование ЛЖ [28]. Повышенный уровень *BNP* и *NT-proBNP* до начала лечения позволяет выявлять пациентов, имеющих риск развития кардиотоксичности, поскольку миоциты, находящиеся в состоянии повышенного биологического стресса и напряжения из-за ранее имеющегося ССЗ, могут быть более чувствительны к антрациклину [29]. Однако, несмотря на высокую чувствительность сердечных биомаркеров, они имеют ограничения в практическом использовании вследствие не вполне установленных пороговых значений для диагностики кардиотоксичности. Помимо этого, уровни биомаркеров могут быть повышены при определенных ССЗ, таких как СН, ИБС, или при хронических заболеваниях почек.

### **Отдаленные кардиальные последствия лучевой терапии**

В онкогематологии широко применяются комбинированные схемы лечения, включающие антрациклины и ЛТ на зоны поражения, расположенные в средостении. При облучении области средостения в зону облучения частично попадает сердце, что вызывает в дальнейшем кардиотоксичные эффекты ЛТ. Облучение средостения может вызвать прямое повреждение любой части сердца и чаще всего происходит поражение клапанного аппарата, коронарных артерий, миокарда, проводящей системы сердца и перикарда. Лечение пациентов онкогематологического профиля значительно изменилось за последние годы, с возможностью деэскалации как ХТ, так и ЛТ, что позволило уменьшить раннюю и позднюю токсичность,

не снижая контроль над заболеванием [30]. При превышении дозы облучения на область средостения более 40 Грей возникает радиационно-индуцированное поражение сердца. Основной причиной лучевого поражения сердца считается повреждение облучением эндотелия его сосудов с последующим нарушением микроциркуляции, развитием ишемии и фиброза. Проявлениями лучевого поражения сердца являются утолщение перикарда >7 мм, гидроперикард, утолщение и деформация клапанного аппарата, нарушение функции синусового и атриовентрикулярного узлов [31]. Развитие подобных изменений чаще встречается у молодых людей. По данным Fajardo LF, и соавт., высокая распространенность поражений венечных артерий сердца у пациентов, получивших ЛТ, наблюдается именно в молодом возрасте. Более тяжелые последствия радиационного поражения выявляются в митотически активных тканях, которые и преобладают у молодых лиц [32].

Важным аспектом радиационной токсичности для сердечно-сосудистой системы является время, необходимое для проявления кардиотоксических эффектов. Пусковым механизмом являются побочные эффекты облучения, и во многих случаях проходит много лет с момента облучения до появления клинических симптомов. У пациентов с ЛХ в отдаленном периоде после облучения средостения наиболее часто встречаются пороки клапанов сердца, СН, нарушение проводимости и аномалии перикарда. Это приводит к ухудшению качества жизни. Изменения клапанов сердца клинически проявляются через 5 лет после облучения грудной клетки. Клапанная дисфункция, как правило, проявляется ЗСН и одышкой [33]. В исследовании, проведенном у 415 пациентов с ЛХ, у которых поля облучения включали сердце, сонные и подключичные артерии, были выявлены ССЗ в отдаленном периоде. У 10% развилась ИБС, в среднем, через 9 лет после лечения, у 7,4% – патология сонных и/или подключичных артерий, у 6,2% – клапанная дисфункция [34].

Клинические признаки индуцированной ЛТ кардиотоксичности, обычно проявляются через 5–10 лет после ее окончания. По данным Aleman VM, *et.al*, анализ результатов лечения 1474 пациентов с ЛХ, получивших содержащую антрациклины терапию и ЛТ на средостение, и обследованных в сроки наблюдения в среднем через 18,7 лет, показал более высокий риск развития у них инфаркта миокарда (ИМ) и ЗСН по сравнению с лицами в общей популяции. ЛТ средостения в 2–7 раз увеличивает риск развития ИМ, стенокардии, СН и клапанных заболеваний. Кроме того, антрациклины еще больше повышают риск развития СН и клапанной патологии после облучения средостения, при этом частота развития СН в отдаленные сроки составляет 7,9% [35].

В исследовании Groarke JD, *et.al*, у излеченных от ЛХ пациентов через 19 лет после облучения грудной клетки выявлена вегетативная дисфункция, которая нарушает время восстановления сердечного ритма и повышает число сердечных сокращений в покое. Кроме того, вероятность развития вегетативной дисфункции связана

с использованием высоких доз облучения. В облученных тканях сердца происходят метаболические изменения, которые затрагивают коронарные артерии. Метаболический дисбаланс может возникать из-за перехода окисления жирных кислот к гликолизу, повреждению митохондрий и радиационно-индуцированной болезни сердца, а также ишемической СН [36].

Особый интерес представляют бессимптомные нарушения со стороны сердца, которые часто обнаруживаются у излеченных от лимфом пациентов при проведении ЭХО-КГ, перфузионной сцинтиграфии миокарда, электрокардиографии (ЭКГ) или МРТ сердца. Heidenreich PA и соавт., представили данные 294 пациентов без клинических проявлений со стороны сердечно-сосудистой системы. В лечении этих больных ЛХ использовалась ЛТ на средостение в суммарной очаговой дозе не менее 35 Гр. Показано, что в сроки от 10 лет после завершения ЛТ у пациентов наблюдались умеренная степень снижения ФВЛЖ менее 30%, (36% против 3% в популяции) и снижение массы левого желудочка ( $90 \pm 27$  г/м<sup>2</sup> против  $117$  г/м<sup>2</sup>) [37].

По данным Adams MJ, и соавт., у 48 пациентов, излеченных от ЛХ, которым в молодом возрасте проводилось облучение средостения (медиана 40 Гр), в среднем через 14,3 года после установления диагноза были отмечены значительные клапанные дефекты в 42%, а нарушения проводимости встречались у 75%. Снижение среднего размера ЛЖ и массы без увеличения толщины стенки ЛЖ свидетельствовали о рестриктивной кардиомиопатии. Вегетативная дисфункция обнаружена у 57%, стойкая тахикардия – у 31%, снижение гемодинамической реакции на физическую нагрузку – у 27%. Кроме того, у 30% пиковое потребление кислорода (VO<sub>2</sub>max) во время физической нагрузки было значительно снижено, что является предиктором летального исхода при СН. Авторы рекомендуют проводить серийный комплексный кардиоскрининг пациентов, излеченных от гемобластозов [38].

Применение доксорубина в сочетании с ЛТ на область средостения приводит к нарушению сократительной способности миокарда у 11,9% детей и подростков с ЛХ, обследованных через 1 год и на разных сроках после окончания химиолучевого лечения. Показано, ЛТ на область средостения в дозе >30 Гр является критической для возникновения нарушения сократительной способности миокарда. Эти нарушения встречались в большинстве наблюдений у девочек, возраст которых на момент начала терапии был старше 12 лет [39].

Полученные в представленных работах результаты способствуют тому, что основные модификации современных схем терапии лимфом направлены на снижение интенсивности режимов противоопухолевого лекарственного лечения и в ряде случаев, отказ от использования ЛТ при лечении больных. Этому способствуют более чувствительные и специфичные методы оценки противоопухолевого эффекта, среди которых центральное место занимает позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ).

Использование данного метода позволяет выявить группу пациентов с ранним полным противоопухолевым ответом, кому возможно дезэскалировать интенсивность лечения с отказом от ЛТ [40].

### Диагностика кардиальных осложнений химиолучевой терапии

Мультимодальная визуализация сердечно-сосудистой системы применяется для раннего выявления токсического воздействия химиолучевой терапии. С помощью ЭХО-КГ можно диагностировать систолическую или диастолическую дисфункцию желудочков, а также перикардальные синдромы. ФВЛЖ имеет диагностическое и прогностическое значение для онкологических больных, а применение 3D-ЭХО-КГ повышает возможность более точной оценки этого показателя. ЭХО-КГ визуализация деформации полезна для выявления доклинических побочных эффектов ещё до появления структурных изменений в сердце [41]. Компьютерная томография сердечно-сосудистой системы может применяться для оценки кальцификации клапанов или коронарных артерий, а также для оценки функции клапанов и сердца. МРТ сердца в сочетании с ЭХО-КГ и компьютерной томографией может помочь в количественной оценке клапанной болезни сердца, фиброза и в раннем выявлении повреждений сердца, вызванных облучением. Биомаркер BNP (мозговой натрийуретический пептид) применяется для раннего выявления сердечно-сосудистых нарушений после ЛТ.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) 2022 года обобщаются утверждения по ведению пациентов с онкологическими заболеваниями в анамнезе и кардиотоксичностью, указывается исходная оценка и расчет риска, последующие визиты и график мониторинга биомаркеров, а также профилактические и терапевтические стратегии [27]. В настоящее время не существует единых рекомендаций по профилактике и лечению кардиотоксичности, вызванной ЛТ. Классические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний необходимо контролировать в соответствии с существующими рекомендациями. Профилактические стратегии с применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторов, а также статинов могут снизить токсическое воздействие химиолучевой терапии [27].

Таким образом, в результате анализа литературы следует отметить, что в настоящее время недостаточно изучены вопросы наблюдения за пациентами в отдаленные сроки после завершения терапии гемобластозов. Мало исследований качества жизни и психолого-психиатрических проблем лиц, излеченных от опухолей системы крови [11, 42]. Дальнейшее изучение сердечно-сосудистых токсических эффектов и развитие кардиоонкологии помогут улучшить наблюдение за такими пациентами и повысить эффективность раннего выявления заболеваний с помощью скрининга и тщательного наблюдения за пациентами.

### Заключение

Учитывая кардиальные осложнения у больных с гемобластозами во время противоопухолевой терапии и после ее завершения, необходимо уделять особое внимание оценке сердечно-сосудистого статуса и наличию у пациента факторов риска ещё до начала лечения. При необходимости требуется изменение схем противоопухолевого лечения, с целью снижения потенциальной токсичности, а также применение препаратов, защищающих сердечно-сосудистую систему. Многообразие клинических проявлений лучевой болезни сердца, длительный период бессимптомного течения, диктуют необходимость продолжительного наблюдения за больными с гемобластозами, получившими облучение средостения, особенно в молодом возрасте. Это, безусловно, требует мультидисциплинарного подхода на всех этапах терапии, а также наблюдения после окончания лечения. В будущем следует использовать передовые методы визуализации сердца, новые кардиальные биомаркеры и генетические маркеры предрасположенности к кардиотоксичности. Такие подходы могли бы способствовать разработке программ профилактики и реабилитации больных для снижения непосредственных и отдаленных проявлений кардиотоксичности и улучшения качества жизни излеченных пациентов.

### Список литературы / References

1. Алескерова Г. А., Шервашидзе М. А., Попа А. В., Валиев Т. Т., Курдюков Б. В., Батманова Н. А., Менткевич Г. Л. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкопедиатрия*. 2016. Т. 3. № 4. С. 302–308. Aleskerova G. A., Shervashidze M. A., Popa A. V., Valiev T. T., Kurdyukov B. V., Bat'manova N. A., Mentkevich G. L. Results of treatment of acute lymphoblastic leukemia in children according to the ALL IC-BFM 2002 protocol. *Oncopediatrics*. 2016. Vol. 3. No. 4. Pp. 302–308. (In Russ.).
2. Валиев Т. Т., Попа А. В., Левашов А. С., Беляева Е. С., Куличкина Н. С., Курдюков Б. В., Равшанова Р. С., Менткевич Г. Л. Неходжкинские лимфомы у детей: 25 лет терапии. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2016. Т. 9. № 4. С. 420–437. Valiev T. T., Popa A. V., Levashov A. S., Belyaeva E. S., Kulichkina N. S., Kurdyukov B. V., Ravshanova R. S., Mentkevich G. L. Non-Hodgkin's lymphomas in children: 25 years of therapy. *Clinical oncohematology. Fundamental research and clinical practice*. 2016. T. 9. No. 4. P. 420–437. (In Russ.).
3. Барях Е. А., Тирина Н. Г., Воробьев В. И., Гемдзхан Э. Г., Мангасарова Я. К., Клясова Г. А., Ковригина А. М., Обухова Т. Н., Звонков Е. Е., Вернюк М. А., Червонцева А. М., Поляков Ю. Ю., Мисюрин 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 LB-M-04. *Терапевтический архив*. 2015. Т. 87. № 7. С. 4–14. Baryakh E. A., Tyurina N. G., Vorobyov V. I., Gemdzhan E. G., Mangasarova Y. K., Klyasova G. A., Kovriginina A. M., Obukhova T. N., Zvonkov E. E., Vernyuk M. A., Chervontseva A. M., Polyakov Yu. Yu., Misyurina A. E., Valiev T. T., Zheretsova V. A., Magomedova A. U., Galstyan G. M., Yatskov K. V., Nesterova E. S., Vorobyov A. I. and others. Twelve years of experience in the treatment of Burkitt's lymphoma according to the LB-M-04 protocol. *Therapeutic archive*. 2015. T. 87. No. 7. P. 4–14. (In Russ.).
4. 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., Дрожжин А. А., Рязанова И. Б., Шулуто А. У., Обухова Т. Н., Бирюкова Л. С., Шевелев А. А., Гретсов 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. Т. 52. № 1. С. 41–43. Baryakh E. A., Valiev T. T., Yatskov K. V., Zvonkov E. E., Kremenetskaya A. M., Kravchenko S. K., Magomedova A. U., Galstyan G. M., Klyasova G. A., Drozhzhin A. A., Ryzanova I. B., Shuluto A. U., Obukhova T. N., Biryukova L. S., Shevelev A. A., Gretsov E. M., Gubkin A. V., Kaplanskaya I. B., Gotman L. N., Krasilnikova B. B. et al. Intensive therapy of Burkitt's lymphoma: description of two clinical cases. *Hematology and transfusiology*. 2007. Vol. 52. No. 1. Pp. 41–43. (In Russ.).
5. Валиев Т. Т., Барях Е. А. Эволюция взглядов на диагностику и лечение лимфомы Беркитта. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2014. Т. 7. № 1. С. 46–56. Valiev T. T., Baryakh E. A. Evolution of views on the diagnosis and treatment of Burkitt's lymphoma. *Clinical oncohematology. Fundamental research and clinical practice*. 2014. Vol. 7. No. 1. Pp. 46–56.
6. Виноградова Ю. Е., Луценко И. Н., Капланская И. Б., Воробьев И. А., Самойлова Р. С., Горгадзе Л. А., Рыжикова Н. А., Валиев Т. Т., Гилязитдинова Е. А., Дзулакян У. Л., Егорова Е. К., Звонков Е. Е., Красильникова Б. Б., Магомедова А. У., Марголин О. В., Марин Д. С., Кременецкая А. М., Кравченко С. К., Воробьев А. И. Эффективность терапии различных вариантов анаплазированных Т-крупноклеточных лимфом. *Терапевтический архив*. 2008. Т. 80. № 7. С. 33–37. Vinogradova Yu. E., Lutsenko I. N., Kaplanskaya I. B., Vorobyov I. A., Samoylova R. S., Gorgidze L. A., Ryzhikova N. A., Valiev T. T., Gilyazitdinova E. A., Dzhulakyan U. L., Egorova E. K., Zvonkov E. E., Krasilnikova B. B., Magomedova A. U., Margolin O. V., Marin D. S., Kremenetskaya A. M., Kravchenko S. K., Vorobyov A. I. Effectiveness of therapy of different variants of anaplastic large cell lymphoma. *Therapeutic archive*. 2008. T. 80. No. 7. C. 33–37.

- Zvonkov E.E., Krasnikova B.B., Magomedova A.U., Margolin O.V., Maryin D.S., Kremenetskaya A.M., Kravchenko S.K., Vorobyov A.I. Efficiency of therapy of various variants of anaplastic large T-cell lymphomas. *Therapeutic archive*. 2008. Vol. 80. No. 7. Pp. 33–37. (In Russ.).
7. Валиев Т.Т. Современная стратегия диагностики и лечения неходжкинских лимфом у детей. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Рос. онкол. науч. центр им. Н.Н. Блохина РАМН. Москва, 2014. Valiev T.T. Modern strategy for diagnosis and treatment of non-Hodgkin's lymphomas in children. Abstract of a dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences / Russian Oncology Research Center named after N.N. Blokhin, Russian Academy of Medical Sciences. Moscow, 2014. (In Russ.).
  8. Jain D, Russell RR, Schwartz RG et al. Cardiac Complications of Cancer Therapy: Pathophysiology, Identification, Prevention, Treatment, and Future Directions 2017 May; 19(5):36. DOI: 10.1007/s11886-017-0846-x.
  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. Т. 18. № 1. С. 55–60.
  - Zueva G.E., Valiev T.T., Gavrilenco T.F., Moiseenko E.I., Medvedovskaya E.G., Mikhailova S.N., Sinyagina Yu.V. Remote consequences of therapy for malignant tumors in children: 35 years of clinical observations. *Modern oncology*. 2016. Vol. 18. No. 1. Pp. 55–60. (In Russ.).
  10. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Бельшева Т.С. Оценка токсичности терапии острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкогематология*. 2022. Т. 17. № 3. С. 137–159.
  - Valiev T.T., Shervashidze M.A., Belysheva T.S. Evaluation of toxicity of therapy for acute lymphoblastic leukemia according to the ALL IC-BFM 2002 protocol. *Oncohematology*. 2022. Vol. 17. No. 3. Pp. 137–159. (In Russ.).
  11. Сачук О.В., Валиев Т.Т., Кравченко Н.Е., Суетина О.А. Вопросы качества жизни при лимфомах у детей. *MD-Onco*. 2022. Т. 2. № 1. С. 65–73.
  - Sachuk O.V., Valiev T.T., Kravchenko N.E., Suetina O.A. Quality of life issues in children with lymphomas. *MD-Onco*. 2022. Vol. 2. No. 1. Pp. 65–73. (In Russ.).
  12. Беляева Е.С., Суслева Н.А., Валиев Т.Т. Значение интенсивной химиотерапии для лечения детей с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020. Т. 3. № 2. С. 149–153.
  - Belyaeva E.S., Susuleva N.A., Valiev T.T. The importance of intensive chemotherapy for the treatment of children with advanced Hodgkin's lymphoma. *RMJ. Mother and Child*. 2020. Vol. 3. No. 2. Pp. 149–153. (In Russ.).
  13. Said R., Nickolich M., Lenihan D.J., Tsimberidou A.M. Cardiotoxicity of anticancer therapies // *Cardio-Oncology: Clin. Overlap Cancer Heart Dis*. 5 (February). 2017: 15–42.
  14. Giantis A, Abdurahman L, Hinkle A, Asselin B, Lipshultz SE. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults *Crit Rev Oncol Hematol*. 1998 Jan;27(1):53–68. DOI: 10.1016/s1040-8428(97)10007-5.
  15. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Front Cardiovasc Med*. (2020) 7:26. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00026.
  16. Hequet O., Le QH, Moullet I, Pauli E, et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol*. 2004;22(10):1864–1871.
  17. Дорохина Е.И., Магомедова А.У., Шевелев А.А., и др. Отдаленная кардиотоксичность высокодозной химиотерапии по модифицированной программе NHL-BFM-90 у взрослых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой // *Терапевтический архив* 2015 № 7 С. 51–57. DOI: 10.17116/terarkh201587751-57
  - Dorokhina E.I., Magomedova A.U., Shevelev A.A., et al. Remote cardiotoxicity of high-dose chemotherapy according to the modified NHL-BFM-90 program in adult patients with diffuse large B-cell lymphoma // *Therapeutic archive* 2015 No. 7 pp. 51–57. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201587751-57
  18. Zeina N. Al-Mahayri, Mohammad M. AlAhmad, Bassam R. Ali. Long-Term Effects of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy: Can Recent Findings Inform Old Strategies? (Review). *eCollection* 2021. Oct 15;11:710163. DOI: 10.3389/fonc.2021.710163.
  19. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, Colan SD. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2629–2636.
  20. Pepe A., Pizzino F., Gargiulo P., et al. Cardiovascular imaging in the diagnosis and monitoring of cardiotoxicity: cardiovascular magnetic resonance and nuclear cardiology // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2016. Vol. 17, Suppl 1. P. S45–54.
  21. Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, van Dalen EC, Voûte PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review *Ann Oncol* 2002. 13(6):819–29. DOI: 10.1093/annonc/mdf167.
  22. Haddy T.B, Adde M.A, Calla J. Mc, et al. Late effects in long-term survivors of high-grade non-Hodgkin's lymphomas *J Clin Oncol*, 6 (1998), pp. 2070–2079
  23. Zhang S., Liu X., Bawa-Khalfe T., et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity *Nat Med*. 2012. 18. P. 1639–42. DOI: 10.1038/nm.2919
  24. Qiu S, Zhou T, Qiu B, Zhang Y, et al. Risk factors for anthracycline-induced cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med*. (2021) 8:736854. DOI: 10.3389/fcvm.2021.736854
  25. 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. Т. 8. № 4. С. 60–70.
  - Guryeva 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. Vol. 8. No. 4. P. 60–70. (In Russ.).
  26. Krajinovic M, Elbared J, Drouin S, Bertout L, et al. Polymorphisms of ABCG5 and NOS3 genes influence doxorubicin cardiotoxicity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J*. (2016) 16:530–5. DOI: 10.1038/tpj.2015.63
  27. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European hematology association (EHA), the European society for therapeutic radiology and oncology (ESTRO) and the international cardio-oncology society (IC-Os). *Eur Heart J*. (2022) 43(41):4229–361. 10.1093/eurheartj/ehac244 14. Chang YV, Wang JJ. Pharmacogenetics of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Curr Oncol Rep*. (2018) 20:52. DOI: 10.1007/s11912-018-0696-8
  28. Lipshultz SE, Miller TL, Scully RE, Lipsitz SR, et al. Changes in cardiac biomarkers during doxorubicin treatment of pediatric patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: associations with long-term echocardiographic outcomes. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1042–1049.15.
  29. Gimeno E, Gomez M, Gonzalez JR, Comin J, et al. NT-proBNP: a cardiac biomarker to assess prognosis in non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Res* 2011; 35: 715–720.
  30. Ratoska I, Pantar M. Cardiotoxicity of mediastinal radiotherapy. *Pract Oncol Radiother*. 2019 Nov-Dec;24(6):629–643. DOI: 10.1016/j.rpor.2019.09.002.
  31. Bricker J.T., Green D.M., D'Angio G.J. Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer. NY: Wiley-Liss, Inc. 1994.
  32. Fajardo L.F., Berthrong M., Anderson R.E. Radiation pathology. Oxford University press, 2001; 165–80.
  33. Mettler F. A, Upton A. S. Medical effects of ionizing radiation. Philadelphia, 1995; 430.
  34. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23(suppl 7): vii155–vii166.
  35. Aleman B.M.P, Bell-Dusebout A.W, Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma *Blood*. 2007;109(5):1878–86. DOI: 10.1182/blood-2006-07-034405.
  36. Groarke J.D, Tanguturi VK, Hainer J et al. Abnormal exercise response in long-term survivors of hodgkin lymphoma treated with thoracic irradiation: evidence of cardiac autonomic dysfunction and impact on outcomes *J Am Coll Cardiol* 2015 17:65(6):573–83. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.035
  37. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK., et al. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation *J Am Coll Cardiol* 2003 20;42(4):743–9. DOI: 10.1016/s0735-1097(03)00759-9.
  38. Adams M.J., Lipsitz S.R. Colan S.D., et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J. Clin. Oncol* 2004 Aug 1;22(15):3139–48. DOI: 10.1200/JCO.2004.09.109
  39. Феоктистов Р.И., Щурова О.А., Абугова Ю.Г., и др. Кардиотоксичность химиотерапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков. *Онкогематология*, № 12(10);(1):31–36.
  - Feoktistov R.I., Shchurova O.A., Abugova Yu.G., et al. Cardiotoxicity of chemoradiotherapy for Hodgkin's lymphoma in children and adolescents. *Oncohematology*, No. 12(10); (1): 31–36. (In Russ.).
  40. Куличкина Н.С., Беляева Е.С., Попа А.В., Валиев Т.Т., Оджарова А.А., Менткевич Г.Л. Роль промежуточной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в тактике лечения лимфомы Ходжкина у детей. *Современная онкология*. 2017. Т. 19. № 3. С. 52–56.
  - Kulichkina N.S., Belyaeva E.S., Popa A.V., Valiev T.T., Odzharova A.A., Mentkevich G.L. The role of intermediate positron emission tomography combined with computed tomography in the treatment tactics of Hodgkin's lymphoma in children. *Modern oncology*. 2017. Vol. 19. No. 3. P. 52–56. (In Russ.).
  41. Podlesnikar T., Bertot B., Dolenc J., Goricar K., Marinko T. Radiotherapy-Induced Cardiotoxicity: The Role of Multimodality Cardiovascular Imaging. *Front. Cardiovasc. Med*. 2022;9:887705. DOI: 10.3389/fcvm.2022.887705.
  42. Кравченко Н.Е., Суетина О.А., Сачук О.В., Валиев Т.Т. Нарушения психического здоровья при онкогематологических заболеваниях у детей и подростков. *Медицинский алфавит*. 2023. № 17. С. 26–31.
  - Kravchenko N.E., Suetina O.A., Sachuk O.V., Valiev T.T. Mental health disorders in oncohematological diseases in children and adolescents. *Medical alphabet*. 2023. No. 17. P. 26–31. (In Russ.).

**Вклад авторов:** Концепция и дизайн исследования: Е.И. Кузнецова, Д.Д. Цыренов. Сбор материала и написание текста: Е.И. Кузнецова.  
**Authors' contributions:** Study concept and design: E.I. Kuznetsova, D.D. Tsyrenov. Collection of materials and writing of the text: E.I. Kuznetsova.

Статья поступила / Received 03.06.2025  
 Получена после рецензирования / Revised 10.06.2025  
 Принята в печать / Accepted 29.10.2025

#### Сведения об авторах

**Кузнецова Елена Ивановна**, д.б.н., научный сотрудник отделения функциональной диагностики. E-mail: kuznetsovaeeg@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9341-316X  
**Цыренов Дамба Дамдинович**, к.м.н., врач-кардиолог, заведующий отделением функциональной диагностики. E-mail: tsyrenov.damba@yandex.ru. SPIN-код автора: 9196-5380. ORCID: 0000-0002-1723-0780

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

**Автор для переписки:** Кузнецова Елена Ивановна. E-mail: kuznetsovaeeg@mail.ru

**Для цитирования:** Кузнецова Е.И., Цыренов Д.Д. Отдаленные кардиальные осложнения противоопухолевого лечения у больных с гемобластозами. *Медицинский алфавит*. 2025; (33): 39–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-33-39-44>

#### About authors

**Kuznetsova Elena I.**, Dr Bio Sci (habil.), researcher at Dept of Functional Diagnostics. E-mail: kuznetsovaeeg@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9341-316X  
**Tsyrenov Damba D.**, PhD Med, cardiologist, head of Dept of Functional Diagnostics. E-mail: tsyrenov.damba@yandex.ru. Author SPIN: 9196-5380. ORCID: 0000-0002-1723-0780

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

**Corresponding author:** Kuznetsova Elena I. E-mail: kuznetsovaeeg@mail.ru

**For citation:** Kuznetsova E.I., Tsyrenov D.D. Long-term cardiology side effects of antitumor therapy in patients with hemoblastosis. *Medical alphabet*. 2025; (33): 39–44. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-33-39-44>

