

Химио- и радиотоксические поражения сердца у детей и подростков с онкогематологическими заболеваниями

В.М.Делягин, Ю.В.Демидова, Е.А.Тихомирова

ФГБУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва

Современные программные противоопухолевые химиотерапия, радиотерапия и трансплантация гемопоэтических стволовых клеток изменили прогноз многих заболеваний. Выросла продолжительность жизни пациентов и наряду с острыми осложнениями терапии в отдаленном периоде выявляются ранее не известные или плохо изученные осложнения [1, 2]. Поэтому все более актуальными являются ранняя диагностика и лечение сопутствующих состояний. В качестве последствий лечения известны неврологические, психологические, пульмонологические и многие другие. Но одними из самых частых являются сердечно-сосудистые [3].

Частота, варианты и тяжесть кардиотоксичности (химиотерапевтически индуцированных кардиомиопатий – КМП) определяются [4] препаратом, его курсовой и кумулятивной дозой, режимом введения, комбинацией препаратов, возрастом и полом пациента, предшествующими факторами риска и длительностью наблюдения (см. таблицу).

Варианты кардиотоксических реакций в зависимости от применяемых препаратов

Частота антрациклиновой КМП варьирует в зависимости от выбранного препарата и кумулятивной дозы. В частности, для доксорубицина при 500–550 мг/м²

вероятность развития КМП в ближайшие дни после введения менее 1%, в первый год после лечения (до 10–30 лет) – 1,6–2,1%, в отдаленные сроки – 36% и более. Спектр доксорубициновых КМП широк: от снижения вольтажа зубца R, удлинения интервала QT до мио- и перикардитов (рис. 1), инфаркта миокарда и скоропостижной кардиальной смерти. Частота КМП ниже при лечении эпирубицином и идарубицином. Менее токсичен липосомально инкапсулированный доксорубицин [5, 7, 8].

Наиболее вероятными причинами антрациклиновой КМП являются образование свободных радикалов и апоптоз кардиомиоцитов. Факторы риска (кроме большой кумулятивной дозы) – женский пол, младший и старческий возраст, быстрое введение (менее 30 мин) препарата, одновременное применение других кардиотоксических препаратов, предшествующая радиотерапия, сопутствующие болезни сердца, артериальная гипертензия, общая гипертермия [9].

Кардиотоксический эффект производных антрахинонов по типу антрациклиновой КМП в случаях монотерапии зарегистрирован в 3–4% в ближайший год после лечения.

Из таргетных онкологических препаратов известны: 1) моноклональные антитела (трастузумаб, бевацизумаб), действующие на внеклеточную часть рецептора

Основные реакции кардиотоксичности некоторых противоопухолевых препаратов [4–6]	
Препараты	Кардиотоксические реакции
Антрациклины (антрахинолоны), циклофосфамид, моноклональные антитела – блокаторы тирозинкиназы	Сердечная недостаточность (возможное развитие – до 20 лет после приема препаратов), удлинение интервала QT, миокардит
Антиметаболиты (флуороурацил)	Ишемия миокарда, тромбозболии, артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, аритмии, легочная гипертензия
Ароматазы ингибиторы	Дислипидемии, острый коронарный синдром
Блеомицин, винбластин	Синдром Рейно
Бусульфан	Тампонада сердца, фиброэластоз эндокарда
Бусульфан, метотрексат, блеомицин, высокодозный циклофосфамид	Фиброэластоз эндокарда, пневмофиброз (патология правых отделов сердца)
Винкристин	Нейропатии вегетативной нервной системы, инфаркт миокарда
Высокодозный циклофосфамид	Миокардит (возможен геморрагический)
Интерферон высокодозный	Дислипидемии, аритмии, кардиомиопатии, вторичные опухоли
Мышьяк	Синдром удлиненного интервала QTc или пируэтная тахикардия (torsades de pointes)
Паклитаксел	Брадиаритмия
Рекомбинантные гуманизированные моноклональные иммуноглобулины класса G1 антитела (бевацизумаб), цисплатин, сунитиниб, сорафениб	Артериальная гипертензия, аритмии
Тамоксифен	Тромбозы
Цисплатин	Артериальная гипертензия, дислипидемия, ишемия миокарда
Цитарабин	Перикардиты, сердечная недостаточность

человеческого эпидермального фактора роста 2-го типа; 2) рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела к рецептору эндотелиального фактора роста (лапатиниб, иматиниб и др.). В первом случае вероятность развития сердечной недостаточности 2–7% при монотерапии и 27% – при одновременном назначении антрациклинов. Во втором случае вероятность сердечной недостаточности ниже, но возможны артериальная гипертензия и тромбозы.

Кардиотоксичность алкилирующих препаратов (циклофосфамид) регистрируется у 7–28% пациентов [5]. Осложнения обычно возникают в ближайшие 10 сут после приема препарата. Риск кардиотоксичности повышается при дозе выше 150 мг/кг, или 1,5 г/м²/сут, одновременном назначении антрациклинов или митоксантронов, радиотерапии на область средостения. По данным США на 2 марта 2014 г. о побочных эффектах приема циклофосфамида сообщили 42 380 человек. Из них у 99 (0,23%) зарегистрирован острый инфаркт миокарда. В 42,11% случаев он развился в первый месяц после начала приема препарата. Но эти же пациенты одновременно или в разные сроки получали доксорубин (50,51%), винкристин (49,49%), ритуксимаб (28,28%), преднизолон таблетированный (28,28%) и в инъекциях (27,27%) [10]. Хотя поражение может быть не только результатом вазоспазма, тромбоза коронарных артерий, но и итогом непосредственного токсического действия на миокард.

Ангинозноподобный побочный эффект лечения флуороурацилом известен для 1–68% больных и обычно наблюдается в первые 5 дней после первого введения [4]. Такой большой разброс объясняется, видимо, фиксацией авторами клинических и лабораторно-инструментальных или только преходящих изменений электрокардиограммы (ЭКГ), наличием предшествующих факторов риска (доза более 800 мг/м², сочетанное назначение иных химиопрепаратов, предшествующее облучение средостения, хронические заболевания сосудов).

Паклитаксел способен вызвать желудочковые аритмии, брадикардию, тяжелые варианты атриовентрикулярного блока, ишемию миокарда. В подавляющем большинстве случаев эти нарушения завершаются благополучно, но в случаях сочетания паклитаксела и доксорубидина побочные эффекты значительно тяжелее [6].

Побочные действия цисплатина выражаются в склонности к тромбозам и эмболии легких. Описаны и очаговые поражения миокарда по типу ишемических [11]. На 7 апреля 2014 г. известно о 35 593 пациентах, заявивших о побочных эффектах цисплатина. Из них у 399 (1,12%) зарегистрирован инфаркт миокарда (0,06% всех 628 891 случая инфарктов). У 71,43% пациентов инфаркт миокарда развился в первый месяц после начала приема цисплатина; 0,28% случаев цисплатининдуцированного инфаркта приходится на детей в возрасте 2–9 лет [12]. С учетом того, что в ряде случаев при локальных инфарктоподобных повреждениях миокарда не находят вазоспазма, тромбоза или атеросклероза коронарных артерий, можно предположить миотоксическое действие препарата. По нашему мнению, локальные инфарктоподобные повреждения миокарда возникали у пациентов с большими опухолями, назначением одновременно нескольких препаратов, общей тяжелой гипоксией, артериальной гипотензией (рис. 2, 3).

Тактика врача по выявлению, предупреждению и мониторингованию кардиотоксичности химиотерапии

Достаточно давно разрабатываются алгоритмы ранней диагностики сердечной недостаточности после противоопухолевой терапии [13, 14]. У всех пациентов перед проведением химиотерапии необходимо выяснить наличие факторов риска или сопутствующих заболеваний и по возможности минимизировать или устранить отягчающие состояния. При проведении исходных ЭКГ-исследований до назначения химиотера-

Рис. 1. ЭхоКГ, демонстрирующая перикардиальный (желтые стрелки) и плевральный (красные стрелки) выпоты.

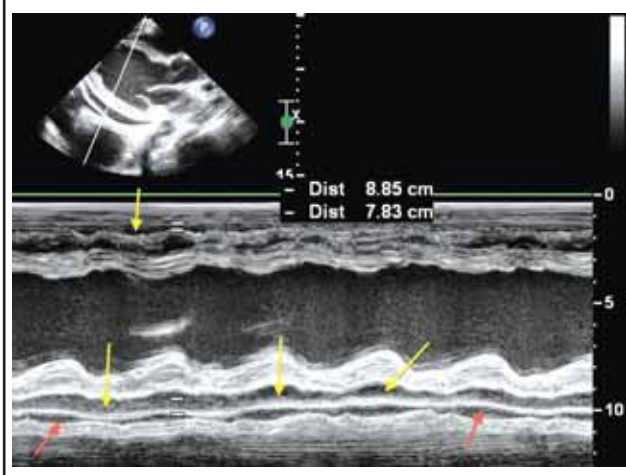


Рис. 2. ЭКГ ребенка 4 лет 7 мес с большой опухолью, резко затруднившей дыхание, с остро возникшими изменениями после эпизода гипоксии, артериальной гипотензии и введения 2 противоопухолевых препаратов. На представленном снимке зафиксировано отклонение электрической оси сердца влево. Легкая синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений 107–109 уд/мин. Признаки острого ишемического повреждения миокарда преимущественно передней стенки левого желудочка в виде значительной элевации (до 3 мм) сегмента ST. Удлинение интервала QTc до 0,560 с при норме 0,440 с.

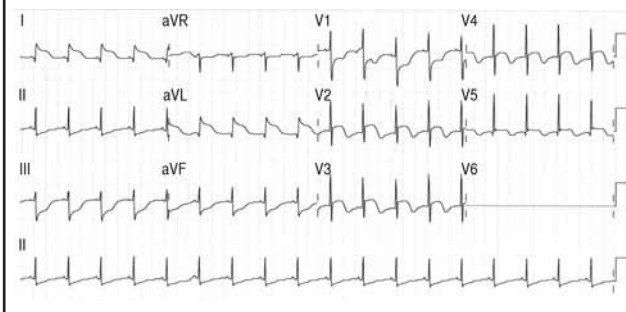
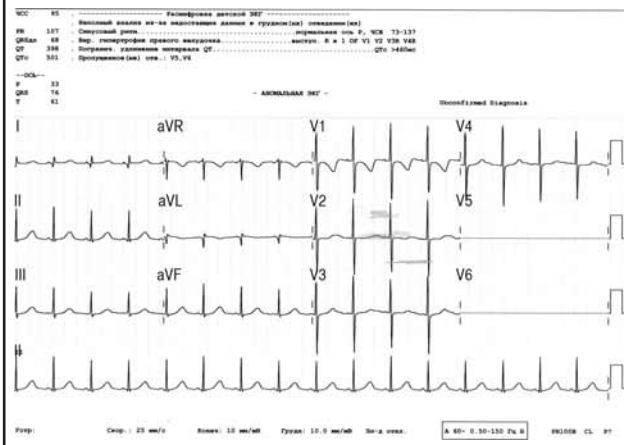


Рис. 3. ЭКГ этого же ребенка в динамике. Снижение суммарного вольтажа комплекса QRS. Вертикальное положение электрической оси сердца. Как проявление течения трансмурального ишемического повреждения миокарда передней стенки левого желудочка отмечается формирование зоны некроза в виде патологического комплекса QS в отведении aVL и QR в I отведении. Элевация сегмента ST в указанных отведениях значительно уменьшилась (динамика течения острой ишемии миокарда). Патологических изменений в грудных отведениях V₁₋₄ не зарегистрировано. Доступ к V₅₋₆ нарушен. Преобладают потенциалы в миокарде правого желудочка. Увеличение продолжительности интервала QTc до 0,490 с.



пии необходимо обратить внимание на вольтаж желудочкового комплекса, наличие нарушений ритма и проводимости, длительности интервала QT [15]. Удли-

нение интервала QT (электрической систолы желудочков) чревато прогностически крайне неблагоприятными аритмиями (см. рис. 3), но причины изменения длительности этого интервала разнообразны. Это могут быть собственно генетические механизмы [16], нарушение работы ионных каналов под действием противоопухолевых препаратов (но и приобретенный вариант удлиненного интервала QT рассматривается как лекарственно индуцированное проявление скрытых генетических вариантов), последствия дистрофии [17–19]. По нашим данным, из 863 пациентов с онкогематологическими заболеваниями (50%), солидными опухолями (48%) и неонкологическими гематологическими и обменными заболеваниями (2%) у 40 (4,7%) детей было отмечено удлинение электрической систолы желудочков. Средняя продолжительность интервала QT этих пациентов составила $0,38 \pm 0,04$ с, что статистически значимо отличалось от нормативных показателей ($0,31 \pm 0,03$ с; $p=0,02$). Средняя продолжительность интервала QTc у этих больных составила $0,46 \pm 0,02$ с, что также значимо отличалось от нормы ($0,44 \pm 0,004$ с; $p=0,01$). На фоне благоприятной динамики основного заболевания и отмены кардиотоксичных препаратов длительность интервала QT нормализовалась.

На основании эхографических исследований оцениваются показатели сократимости миокарда, его эластичности (длительность изоволюмного расслабления, соотношение скоростей притока в фазу быстрого наполнения и в фазу систолы предсердия), фракции выброса [20, 21], наличие перикардального выпота, соотношение толщины интима–медиа общей сонной артерии. В последнем случае, по нашему мнению, тревожным признаком считается утолщение интимы, появление атеросклеротических бляшек, турбулентности потока. Одновременно в динамике с целью мониторинга функций сердца в период и после химиотерапии показаны повторные ЭКГ, при необходимости – суточное холтеровское мониторирование или мониторирование артериального давления.

Контрольные кардиологические исследования функций сердца у бессимптомных пациентов показаны после приема половины запланированной дозы антрациклина или после приема кумулятивной дозы доксорубина (300 мг/м^2 , для детей младше 15 лет – 240 мг/м^2), эпирубина (450 мг/м^2 , для детей – 360 мг/м^2) или митоксантрона (60 мг/м^2), перед каждым повторным курсом антрациклина или моноклональных антител и через 3, 6 и 12 мес после завершения терапии. Снижение на фоне лечения фракции выброса на 20% и более относительно первоначальных показателей или ниже 50% возрастной нормы требует прекращения терапии и дополнительных исследований [4].

Из биохимических критериев сердечной недостаточности следует указать на повышение концентрации В-натрийуретического пептида [22] как признака объемной перегрузки желудочков и повышение концентрации С-реактивного протеина как признака системного воспалительного ответа [3]. Другой значимой биохимической субстанцией является тропонин – специфический и чувствительный показатель повреждения миокарда. Концентрация тропонина повышается не только при ишемии миокарда, но и на фоне высокодозной химиотерапии [23], определяя кардиологическую заболеваемость и летальность и хорошо коррелируя с эхокардиографическими показателями [24–26]. Неблагоприятным признаком является и метаболический синдром, нередкий у людей, перенесших онкологическое заболевание [27, 28]. В случае обнаружения диастолической дисфункции даже у бессимптомных пациентов показано лечение сердечной недостаточности, и оно абсолютно показано при прогнозировании больших сроков выживания. Возможно назначение блокаторов ангиотензинпревращающего фермента и β -блокаторов [29]. Чем раньше начато лечение, тем более благоприятен прогноз. Наилучших

результатов можно ожидать, если лечение начато в первые 2 мес после завершения приема антрациклин. В качестве биохимических предикторов сердечной недостаточности рекомендуется определять концентрацию тропонина-I сразу после введения кардиотоксичного препарата, через 12, 24, 36, 72 ч и 1 мес после химиотерапии. Для В-натрийуретического пептида контрольные сроки иные: в момент завершения вливания и через 72 ч [4].

Поражения сердца, обусловленные радиотерапией, обычно описываются на примере сравнительно молодых пациентов с лимфомами и раком левой молочной железы. В настоящее время увеличилось время выживания пациентов с раком пищевода и легких, что также привело к регистрации кардиальных поражений и у них. Пострадиационные повреждения могут быть отсроченными и прогрессирующими. В качестве проявлений данных поражений сердца известны упорная тахикардия, коронарииты, поражения клапанов сердца, проводящей системы, миокарда (первый признак – диастолическая дисфункция), рестриктивная КМП [30, 31]. Коронарииты приводят к раннему атеросклерозу и ишемии миокарда. Срок манифестации 10–15 лет после радиотерапии. Острые пострадиационные перикардиты могут быть симптоматическими (с болями, тампонадой сердца) и бессимптомными и возникают в ближайшие 6–12 мес после радиотерапии. Пострадиационные миокардиты приводят к фиброзу миокарда с торможением притока в левый желудочек и формированию констриктивной КМП. Сопутствующие пострадиационные гипотиреозидизм, обструкция венозных и лимфатических сосудов средостения, фиброз легких и средостения усугубляют гемодинамические нарушения, приводят к дыхательной недостаточности и легочной гипертензии, упорному перикардальному выпоту, хилотораксу.

Факторы риска: доза радиации более 30–35 Гр; большой объем сердца, подвергшийся облучению; одновременное использование химиотерапевтических препаратов; диабет, артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия, курение.

Профилактика радиоиндуцированных КМП основана прежде всего на правильном распределении дозы облучения [32].

Мониторинг функций сердца, раннее выявление сердечной недостаточности и лечение возникших нарушений проводятся по тем же схемам, что и при химиоиндуцированных КМП.

Заключение

Совершенствование диагностики и лечения онкологических заболеваний существенно увеличило группу пациентов с длительными сроками выживаемости и вероятностью клинически значимой реализации кардиотоксических эффектов терапии. Механизм кардиотоксического эффекта сложен. Это и токсическое действие собственно препарата на структуры сердца, и непосредственно вызванная препаратом гиперкоагуляция с тромбозами коронарных сосудов, и стимуляция гиперкоагуляции продуктами распадающейся опухоли, общая дистрофия, реализация генетических факторов.

Те отягчающие факторы, которые известны для взрослых (сахарный диабет, избыточная масса тела, курение, артериальная гипертензия), для детей не столь значимы. Проблемы лечения лекарственно индуцированных повреждений миокарда не разработаны. Например, неизвестно, как скажется на росте опухоли назначение миотропных препаратов.

Информативными методиками раннего выявления кардиальных осложнений являются ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), определение концентрации тропонина и В-натрийуретического пептида. Требуются дальнейшие исследования. Проведение их невозможно без строгого следования протоколам лечения, обследования, катamnестического наблюдения, раннего выявления осложнений.

Литература

1. Lanzkowsky Ph. *Manual of pediatric hematology and oncology*. 4th edition. Elsevier Inc., 2007.
2. Hoffman R, Benz E, Silberstein L et al. *Hematology: Basic Principles and Practice*, 6th edition. Elsevier Inc., 2013; p. 1452–68.
3. Lipsbultz S, Landry D, Lopez-Mitnik G, Lipsitz S et al. Cardiovascular status of childhood cancer survivors exposed and unexposed to cardiotoxic therapy. *J Clin Oncology* 2012; 30 (10): 1050–7.
4. Bovelli D, Plataniotis G, Rolia F. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): 277–82.
5. Kbanan-Kban A, Srinivasan Sb, Czuczman M. Prevention and management of cardiotoxicity from antineoplastic therapy. *J Support Oncol* 2004; 2 (3): 251–66.
6. Youseff G, Links M. The prevention and management of cardiovascular complications of chemotherapy in patients with cancer. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5 (4): 233–43.
7. Bristow M, Thompson P, Martin R, Mason J et al. Early antibrachialine cardiotoxicity. *Am J Med* 1978; 65: 823–32.
8. Schwartz R, McKenzie W, Alexander J. Congestive heart failure and left ventricular dysfunction complicating doxorubicin therapy. Seven-year experience using serial radionuclide angiocardiology. *Am J Med* 1987; 82: 1109–18.
9. Pfeffer B, Tziros C, Katz R. Current concepts of anthracycline cardiotoxicity: pathogenesis, diagnosis and prevention. *Br J Cardiol* 2009; 16 (2): 85–9.
10. Cyclophosphamide. URL: <http://www.ehealthme.com/cyclophosphamide>
11. Fulbright J. Review of cardiotoxicity in pediatric cancer patients: during and after therapy. *Cardiology Research and Practice*. 2011; 1: 942090. DOI:10.4061/2011/942090.
12. Review: could Cisplatin cause Myocardial infarction? URL: <http://www.ehealthme.com/ds/cisplatin/myocardial+infarction>
13. Steinberz L, Grabam T, Hurwitz R. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Children's Cancer Study Group. *J Pediatrics* 1992; 89: 942–9.
14. UK Clinical Guidelines for the Use of Adjuvant Trastuzumab (Herceptin) With or Following Chemotherapy in HER2-positive Early Breast Cancer. NCI Breast Clinical Studies Group Clinical Studies Group. 14th December 2005. URL: http://www.dh.gov.uk/en/Healthcare/NationalServiceFrameworks/Cancer/DH_4126383
15. Schwartz C, Hobbie W, Truesdell S et al. Corrected QT interval prolongation in anthracycline-treated survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1906–10.
16. Schmidt B, Sreeram N, Brockmeier K. Verlängerung des QTc-Intervalls im Oberflächen-Ekg. *Pädiatrische Praxis* 2009; 73: 279–86.
17. Roden D, Viswanathan P. Genetics of acquired long QT syndrome. *J Clin Invest* 2005; 115 (8): 2025–32.
18. Mori J, Sabel A, Sagar U, Carlin S et al. Factors influencing QT prolongation in patients hospitalized with severe anorexia nervosa. *Gen Hosp Psychiatry* 2012; 34: 173–7.
19. Nussinovitch M, Gur E, Kaminer K, Volovitz B et al. QT variability among weight-restored patients with anorexia nervosa. *Gen Hosp Psychiatry* 2012; 34: 62–5.
20. Tan T, Scherrer-Crosbie M. Assessing the cardiac toxicity of chemotherapeutic agents: role of echocardiography. *Curr Cardiovasc Imaging* 2012; 5 (6): 403–9.
21. Plana J. Chemotherapy and the heart. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64 (5): 409–15.
22. Теплякова ЕД. Формирование кардиоваскулярных осложнений у детей с острым лимфобластным лейкозом. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Р. н/Д, 2012.
23. Саржевский В.О., Колесникова Д.С., Вахромеева М.Н., Мельниченко В.Я. Кардиальные тропонины и высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией при лимфомах. *Гематология и трансфузиология*. 2014; 1 (Прил. 1): 116.
24. Lipsbultz S, Miller T, Scully R, Lipsitz S 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 (10): 1042–9.
25. Cardinale D, Sandri M, Colombo A et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109: 2749–54.
26. Kob E, Nakamura T, Takahashi H. Troponin-T and brain natriuretic peptide as predictors for adriamycin-induced cardiomyopathy in rats. *Circulation* 2004; 68: 163–7.
27. Kavey R, Allada V, Daniels S. Cardio-vascular risk reduction in high-risk pediatric patients: A scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research – Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006; 114: 2710–38.
28. Miller T, Lipsitz S, Lopez-Mitnik G. Characteristics and determinants of adiposity in pediatric cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19: 2013–22.
29. Silber J, Cnaan A, Clark B et al. Enalapril to prevent cardiac function decline in long-term survivors of pediatric cancer exposed to anthracyclines. *J Clin Oncol* 2004; 22 (5): 820–8.
30. Lee P, Mallik R. Cardiovascular effects of radiation therapy: practical approaches to radiation therapy-induced heart disease. *Cardiol Rev* 2005; 13 (2): 80–6.
31. Jaworski C, Mariani Ju, Weeler G, Kaye D. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61 (23): 2319–28.
32. Brenner D, Shuryak J, Jozsef G et al. Risk and risk reduction of major coronary events associated with contemporary breast radiotherapy. *JAMA Intern Med* 2014; 174 (1): 158–60.

* —————