

УДК 615.28:616.127–008.1

ББК Р410.1+Р62+Р281.82

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ: ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКАЯ ФЕНОМЕНОЛОГИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ НА ЭТАПАХ РЕАБИЛИТАЦИИ

Жуковская Е. В., Кудинова Т. В., Бостанов Д. Е., Алексеева С. И.

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, г. Москва, Россия

Аннотация

Актуальность изучения проявлений кардиотоксичности у детей и подростков после окончания терапии обусловлена риском развития опасных для жизни осложнений. В качестве индикативных показателей проявлений кардиотоксичности рассмотрена феноменология ЭКГ обследования.

Целью исследования был сравнительный анализ тяжести поражения сердца у пациентов с различной токсической нагрузкой ПОТ.

Материалы и методы. Группа из 293 пациентов разделена на 3 составные части в зависимости от нозологической принадлежности (острый лимфобластный лейкоз, опухоли задней черепной ямки и выделена группа иммунодефицитных состояний).

Результаты. Нарушение процессов реполяризации и нарушения ритма чаще встречаются у пациентов с острым лимфобластным лейкозом. Наиболее благополучными оказались дети с иммунодефицитными состояниями, не получавшие противоопухолевую терапию.

Заключение. Кратность и продолжительность курсов реабилитации определяются тяжестью выявленных проявлений кардиотоксичности.

Ключевые слова: кардиотоксичность, ЭКГ, противоопухолевая терапия, злокачественные новообразования, реабилитация, дети и подростки

Контакт: Жуковская Елена Вячеславовна: elena_zhukovskaya@mail.ru

CARDIOTOXICITY OF ANTICANCER THERAPY: ELECTROCARDIOGRAPHIC PHENOMENOLOGY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS AT THE STAGES OF REHABILITATION

Zhukovskaya E. V., Kudinova T. V., Bostanov D. E., Alekseeva S. I.

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Abstract

The relevance of studying the manifestations of cardiotoxicity in children and adolescents after the end of therapy is due to the risk of developing life-threatening complications. The phenomenology of ECG examination considering as indicative marks of manifestations of cardiotoxicity.

The aim of the study was a comparative analysis of the severity of heart damage in patients with different toxic load of anticancer therapy.

Materials and methods. A group of 293 patients was divided into 3 components depending on the nosological affiliation (acute lymphoblastic leukemia, tumors of the posterior cranial fossa, and a group of immunodeficient states).

Results. Disorders of repolarization and rhythm disturbances are more common in patients with ALL. The most successful were those with immunodeficiency conditions who did not receive anticancer therapy.

Conclusion. The frequency and duration of rehabilitation courses is determining by the severity of the revealed manifestations of cardiotoxicity.

Keywords: *cardiotoxicity, ECG, anticancer therapy, rehabilitation, children and adolescents*

Contact: Zhukovskaya Elena: elena_zhukovskaya@mail.ru

Сведения об авторах

Жуковская Елена Вячеславовна, д-р мед. наук, профессор, заведующая отделом изучения поздних эффектов противоопухолевой терапии, лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, Российская Федерация, ГСП-7, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1

ORCID: 0000-0002-6899-7105

Кудинова Татьяна Викторовна, заведующая отделением функциональной диагностики, лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, Российская Федерация, ГСП-7, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1

ORCID: 0000-0001-5608-8097

Бостанов Даулет Енусович, врач, отделение функциональной диагностики, лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, Российская Федерация, ГСП-7, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1

Алексеева Светлана Ивановна, старший научный сотрудник, отдел изучения поздних эффектов противоопухолевой терапии, лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 117997, Российская Федерация, ГСП-7, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1

ORCID: 0000-0003-2923-5527

Information about authors

Elena V. Zhukovskaya, MD M.S., professor, head of the Department for the Study of Late Effects of Anticancer Therapy, Clinical Rehabilitation Research Center for patients in remission “Russkoye pole” D. Rogachev NMRCPHOI, 1, Zamora Machela str., GSP-7, Moscow, 117997, Russia

Tatiana V. Kudinova, head of the Department of Functional Diagnostics, Clinical Rehabilitation Research Center for patients in remission “Russkoye pole” D. Rogachev NMRCPHOI, 1, Zamora Machela str., GSP-7, Moscow, 117997, Russia

Daulet E. Bostanov, physician, Department of Functional Diagnostics, Clinical Rehabilitation Research Center for patients in remission “Russkoye pole” D. Rogachev NMRCPHOI, 1, Zamora Machela str., GSP-7, Moscow, 117997, Russia

Svetlana I. Alekseeva, senior researcher, Department for the Study of Late Effects of Anticancer Therapy, Clinical Rehabilitation Research Center for patients in remission “Russkoye pole” D. Rogachev NMRCPHOI, 1, Zamora Machela str., GSP-7, Moscow, 117997, Russia

Для цитирования: Жуковская Е. В., Кудинова Т. В., Бостанов Д. Е., Алексеева С. И. Кардиотоксичность противоопухолевой терапии: электрокардиографическая феноменология у детей и подростков на этапах реабилитации. Педиатрический вестник Южного Урала 2021;(2):90–98. doi: 10.34710/Chel.2021.63.44.009

For citation: Zhukovskaya E. V., Kudinova T. V., Bostanov D. E., Alekseeva S. I. Cardiotoxicity of anticancer therapy: electrocardiographic phenomenology in children and adolescents at the stages of rehabilitation. Pediatric Bulletin of the South Ural 2021; (2):90–98. (In Russ.) doi: 10.34710/Chel.2021.63.44.009

Актуальность. Успехи в разработке новых методов лечения не только привели к улучшению выживаемости больных злокачественными новообразованиями (ЗНО), но и повысили актуальность диагностики

и лечения поздних токсических эффектов противоопухолевой терапии (ПОТ), заболеваемость и смертность вследствие побочных эффектов лечения [1–4]. Проявления кардиотоксичности относятся к наиболее частым

побочным эффектам, и существуют реальные опасения, что последние могут приводить к преждевременной инвалидизации и смерти выживших пациентов с ЗНО [5]. Врачам необходимо своевременно распознать побочные эффекты, чтобы можно было принять соответствующие меры до того, как наступит прогрессирующая и необратимая сердечная дисфункция [6, 7].

Формирование кардиотоксичности развивается как вследствие непосредственного воздействия ПОТ (кумулятивные дозы кардиотоксичных цитостатиков, режимы введения, комбинация с лучевой терапией), так может быть следствием имеющегося ранее поражения сердечно-сосудистой системы (дисплазия соединительной ткани, пороки развития, кардиоваскулярные заболевания в анамнезе, сахарный диабет, трисомия по 21-й хромосоме и другие) [8–10]. Хотя в последние годы уделяется повышенное внимание сердечно-сосудистым последствиям лучевой и/или ПОТ, механизмы формирования кардиотоксичности остаются до конца не выяснены [11, 12].

Антрациклины проявляют свой мощный противораковый эффект прежде всего за счет индукции повреждения ДНК во время фазы репликации ДНК в пролиферативных клетках. Механизм возникновения кардиотоксичности после применения цитостатиков (в первую очередь антрациклинов) и после лучевой терапии различен. Кардиотоксичность антрациклиновых антибиотиков прежде всего связывают с образованием комплексов антрациклин — железо, нарушением гомеостаза кальция и продукцией свободных радикалов, что вызывает митохондриальную дисфункцию в кардиомиоцитах [13]. Кроме того, в миокарде отсутствует фермент, расщепляющий противоопухолевые препараты этой группы, поэтому они накапливаются в нем в отличие от других тканей [14]. Токсическое действие антрациклина на миокардиоциты приводит к истончению стенки левого желудочка, что увеличивает нагрузку и снижает сократимость, что приводит к застойной сердечной недостаточности [15, 16].

Кардиотоксичность после облучения объясняют тем, что эндотелиальные клетки капилляров являются высокочувствительными.

Эндотелий реагирует на облучение разными путями: набуханием клеток, повышением проницаемости клеточных мембран, апоптозом и повышенной адгезивностью лейкоцитов [17].

Различные компоненты ПОТ в острой фазе терапии могут быть асимптоматичны или имеют относительно определенную/неустановленную специфичность:

- антрациклины (острые или подострые изменения на ЭКГ, синусовая тахикардия, аритмии, перикардит/миокардит, инфаркт миокарда, внезапная смерть, застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатии);

- алкилирующие препараты (застойная сердечная недостаточность, сердцебиение, тампонада сердца, кардиомегалия, перикардальный выпот, ЭКГ-изменения, эндокардиальный/пульмональный фиброз, легочная гипертензия);

- антимиетаболиты (боли в области сердца, инфаркт миокарда, гипотензия, кардиогенный шок, внезапная смерть, ЭКГ-изменения, дилатационная кардиомиопатия, перикардит);

- агонисты тубулина (синусовая брадикардия/брадиаритмия, предсердные и желудочковые аритмии, инфаркт миокарда, суправентрикулярная тахикардия, АВ-блокада, блокада левой ветви пучка Гиса, внезапная смерть, дисфункция миокарда, гипотензия);

- амсакрин, кладрибин, аспарагиназа, трастузумаб и др. (обострение сердечных заболеваний, гипотензия, аритмии, миоперикардит, желудочковые аритмии, внезапная смерть, ретиноидный синдром) [9].

Отдаленные поздние проявления кардиотоксичности практически имеют унифицированную симптоматику (ранняя или поздняя хроническая застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатия, нарушения ритма) [18, 19].

Онкологи во всем мире обсуждают возможность снизить риск кардиотоксичности ПОТ. Методики лучевой терапии, щадящие сердце, должны быть ориентированы в сторону снижения дозы облучения и экспонированного объема сердца. С помощью КТ или МРТ мощные программные комплексы способны точно очертить контуры опухоли и сконцентрировать излучение.

К сожалению, в настоящее время нет

данных о рандомизированных клинических исследованиях с высоким уровнем доказательности кардиопротекторного действия дексразоксана. Комитет экспертов ASCO (American Society of Clinical Oncology — Американское общество клинической онкологии) не рекомендует использование препарата в общей онкопедиатрической практике. Необходимо минимизировать использование кардиотоксических препаратов при наличии подтвержденной ранее эффективности неантрациклиновых схем лечения, следует рассматривать именно их, особенно для пациентов с установленными сердечно-сосудистыми факторами риска или предшествующим негативным воздействием антрациклинов. Достижения фармакогеномики позволяют идентифицировать генетические маркеры рисков лекарственной токсичности, в том числе и учитывая этнические особенности [20, 21].

Наиболее доступным методом верификации функциональных параметров сердечной мышцы является электрокардиография, в том числе и у пациентов с ЗНО и тяжелыми заболеваниями системы кроветворения [22, 23]. У детей и подростков, находящихся в длительной ремиссии ЗНО, чрезвычайно важно мониторировать состояние сердечно-сосудистой системы, контролировать проявления поздней кардиотоксичности. Пациенты с кардиологическими осложнениями могут быть когортой для изучения отдаленных последствий лечения (лучевой терапии, химиотерапии), то есть своеобразной «платы за жизнь» [24].

Целью работы является анализ феноменологии электрокардиографического исследования у пациентов с гемобластозами и опухолями головного мозга после завершения противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. Исследование выполнено в лечебно-реабилитационном научном центре «Русское поле». Период исследования 2019–2020 гг. Объектом исследования была группа пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) — 134 пациента, опухолями головного мозга, преимущественно с локализацией задней черепной ямки (ЗНО ГМ) — 101 пациент, иммунодефицитными

состояниями неуточненными (ИД) — 58 пациентов. Принцип деления пациентов по нозологиям отражает специфику токсического воздействия. ПОТ у пациентов с ОЛЛ включает основные кардиотоксические препараты — антрациклины и большую по продолжительности полихимиотерапию. Пациенты с ЗНО ГМ не получают антрациклины.

Демографическая структура пациентов: средний возраст пациентов ($6,3 \pm 1,7$) года, соотношение М : F 1,28 : 1,00. Соотношение городского и сельского населения соответствует национальным показателям.

Были проанализированы ЭКГ покоя трех выделенных групп пациентов. Выполнен сравнительный анализ феноменологии ЭКГ: нарушений ритма, процессов реполяризации обследованных пациентов. Для проведения сравнительного анализа частота выявленных феноменов рассчитана в процентах.

Сравнение групп между собой было проведено с использованием прикладной программы «Анализ данных», встроенной в Microsoft Excel Professional, и программы Statistica 10. Достоверность различий оценивалась с помощью статистического t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и обсуждение. При оценке частоты сердечных сокращений относительно средних возрастных показателей выявлено, что во всех трех группах примерно в половине случаев отмечалась нормальная ЧСС. У пациентов с опухолями ЗЧЯ приблизительно в равных процентах исследований (29 и 26%) зарегистрированы тахи- и брадикардия соответственно. В группе детей с ОЛЛ тахикардия выявлялась в 2 раза чаще, чем брадикардия (33 и 16% соответственно). У пациентов с неуточненным иммунодефицитом отмечалось обратное соотношение (у 36% брадикардия и у 16% тахикардия).

Статистически значимые различия выявлены только в группах сравнения пациентов с ОЛЛ и ИД. Относительная (процентная) доля случаев тахикардии значимо выше у пациентов с ОЛЛ, чем с ИД, а относительная (процентная) доля случаев брадикардии достоверно выше у пациентов с ИД, чем с ОЛЛ (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1. Изменение числа сердечных сокращений по данным ЭКГ

Диагноз	Брадикардия	Тахикардия	Норма
ЗНО ГМ	26,0	29,1	44,9
ОЛЛ	16,0	32,6	51,4
Иммунодефицит неуточненный	36,1	16,3	47,6

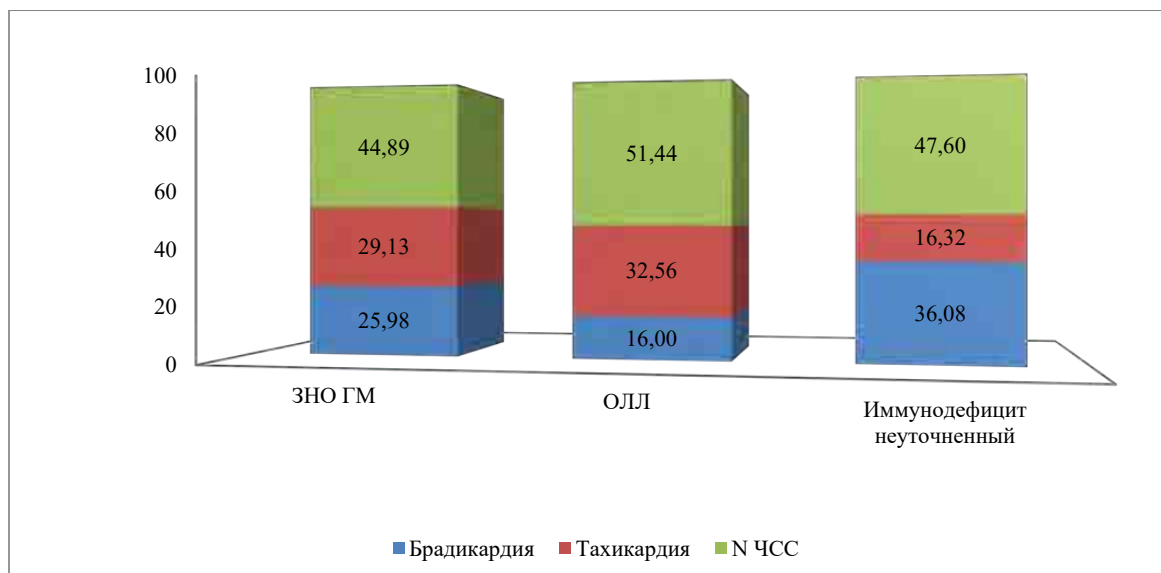


Рис. 1. Изменения числа сердечных сокращений по данным ЭКГ в группах реконвалесцентов (n = 293)

При определении источника водителя ритма выявили, что во всех группах преобладал синусовый ритм (рис. 2).

У детей с ОЛЛ эктопический (предсердный) ритм был зарегистрирован почти в тре-

ти случаев (27,7%), у детей с опухолями ЗЧЯ — в 1/5 (19,6%) всех исследований. У пациентов с ИД лишь в 11,4% электрокардиограмм выявлен предсердный водитель ритма.

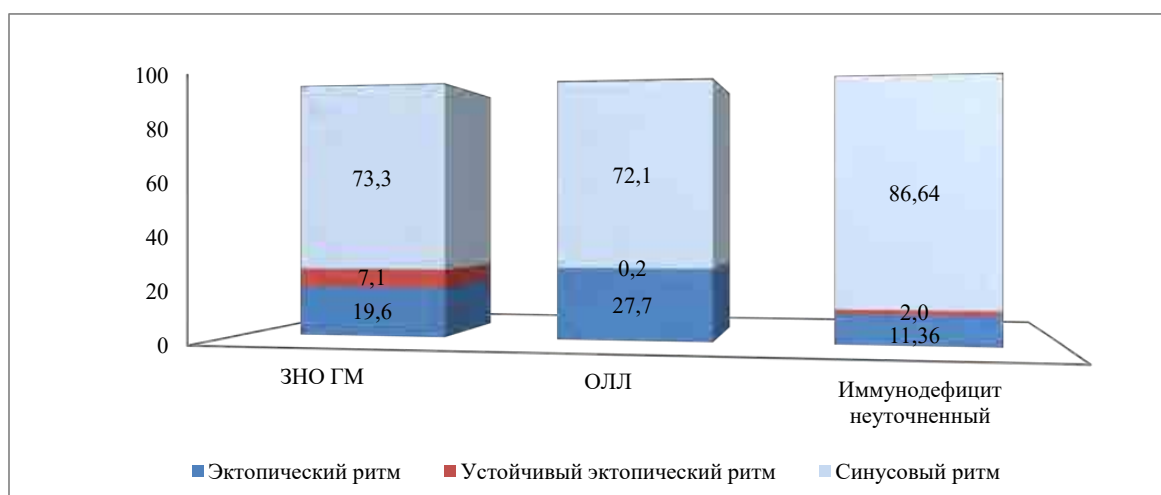


Рис. 2. Нарушение образования синусового ритма по данным ЭКГ

При проведении функциональных проб практически во всех исследованиях отмечалось восстановление правильного сину-

сового ритма, однако в группе пациентов с опухолями ЗЧЯ доля ЭКГ с устойчивым эктопическим ритмом была наибольшей —

7,1%. У детей с ОЛЛ она составила 0,2%, с ИД — 2,0%.

Статистически значимые различия выявлены только в группах сравнения ОЛЛ — ИД. Статистически достоверно с уровнем

значимости $p < 0,05$ относительная (процентная) доля нарушений синусового ритма у пациентов с ОЛЛ превышает этот показатель у детей с ИД (табл. 2, рис. 2).

Таблица 2. Нарушение образования синусового ритма по данным ЭКГ

Диагноз	Эктопический ритм	Устойчивый эктопический ритм	Синусовый ритм
ЗНО ГМ	19,6	7,1	73,3
ОЛЛ	27,7	0,2	72,1
Иммунодефицит неуточненный	11,4	2,0	86,6

Также при интерпретации данных ЭКГ была оценена конечная часть желудочковых

комплексов как отражение процесса реполяризации в миокарде (рис. 3).

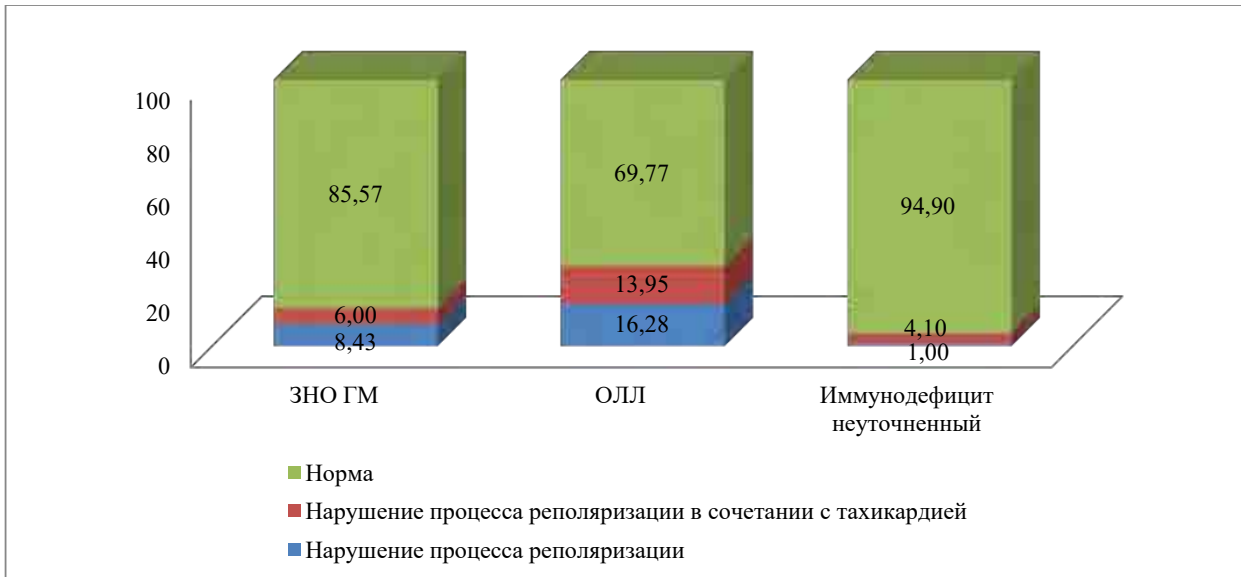


Рис. 3. Изменение конечной части желудочковых комплексов по данным ЭКГ

Наименьшая доля нарушений (5,1%) отмечалась у детей с ИД и была преимущественно тахизависимой.

Статистически достоверно с уровнем зна-

чимости $p < 0,02$ относительная (процентная) доля нарушений у пациентов с ОЛЛ превышает этот показатель как у детей с опухолью ЗЧЯ, так и у детей с ИД (табл. 3, рис. 3).

Таблица 3. Изменение конечной части желудочковых комплексов по данным ЭКГ

Диагноз	Нарушение процесса реполяризации	Нарушение процесса реполяризации в сочетании с тахикардией	Норма
ЗНО ГМ	8,4	6,0	85,6
ОЛЛ	16,3	13,9	69,8
Иммунодефицит неуточненный	1,0	4,1	94,9

У пациентов с опухолями ЗЧЯ она составила 14,4%, с ОЛЛ — 30,3%. В каждой из этих групп выявленные изменения можно было объяснить вторичными нарушениями на фоне увеличения ЧСС чуть менее чем в половине случаев. В остальных исследованиях нарушения отмечались на фоне нормальной ЧСС.

Помимо вышеперечисленных показателей, при интерпретации ЭКГ, безусловно, оценивались и время внутрипредсердного и атриовентрикулярного проведения, наличие внутрижелудочковых блокад, признаков перегрузки и гипертрофии миокарда желудочков. Однако в данных группах перечисленные нарушения были единичными.

Заключение. Применение комбинированной/комплексной ПОТ отличается ограниченной селективностью, что неизбежно у части пациентов приводит к формированию поздней кардиотоксичности. Поражение

сердечно-сосудистой системы ПОТ является примером дозозависимой патологии, что подтверждается достоверными различиями между группами пациентов с ОГМ и ОЛЛ.

Нарушения процессов реполяризации и нарушения ритма чаще регистрировались у пациентов с ОЛЛ ($p < 0,02$).

Группа пациентов с иммунодефицитными состояниями, не получавших цитотоксической терапии, имела наилучшие показатели функционирования сердечно-сосудистой системы.

Реабилитация детей и подростков с проявлениями кардиотоксичности наиболее эффективна при реализации мультидисциплинарного подхода с привлечением кардиологов, неврологов, генетиков и других специалистов. Кратность и продолжительность курсов реабилитации определяются тяжестью выявленных проявлений кардиотоксичности.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы [Bibliography]

1. Румянцев А. Г., Самочатова Е. В., Хамдан Т. Терапия острого лимфобластного лейкоза у детей по программе BFM. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского 1991;70(11):58–63.

[Rumyantsev A. G., Samochatova E. V., Hamdan T. Therapy of acute lymphoblastic leukemia in children according to the BFM program. Pediatrics named after G. N. Speransky 1991;70(11):58–63. (In Russ.)]

2. Shapiro C. L. Cancer Survivorship. N. Engl. J. Med. 2018;379(25):2438–2450. doi: 10.1056/NEJMra1712502

3. 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., Moiseenko E. I., Medvedovskaya E. G., Mikhailova S. N., Sinyagina Yu. V. Long-term effects of pediatric cancer therapy: 35-year clinical experience. Journal of Modern Oncology 2016;18(1):55–60. (In Russ.)]

4. Turcotte L. M., Neglia J. P., Reulen R. C., Ronckers C. M., van Leeuwen F. E., Morton L. M., Hodgson D. C., Yasui Y., Oeffinger K. C., Henderson T. O. Risk, Risk Factors, and Surveillance of Subsequent Malignant Neoplasms in Survivors of Childhood Cancer: A Review. J. Clin. Oncol. 2018;36(21):2145–2152. doi: 10.1200/JCO.2017.76.7764

5. Armenian S. H., Armstrong G. T., Aune G., Chow E. J., Ehrhardt M. J., Ky B., Moslehi J., Mulrooney D. A., Nathan P. C., Ryan T. D., van der Pal H. J., van Dalen E. C., Kremer L. C. M. Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Insights Into Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention. J. Clin. Oncol. 2018;36(21):2135–2144. doi: 10.1200/JCO.2017.76.3920

6. Tan L. L., Lyon A. R. Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment. Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med. 2018;20(7):55. doi: 10.1007/s11936-018-0641-z

7. Spînu Ș., Cismaru G., Boarescu P. M., Istratoaie S., Negru A. G., Lazea C., Căinap S. S., Iacob D., Grosu A. I., Saraci G., Burz C., Cismaru A. C. ECG Markers of Cardiovascular Toxicity in Adult and Pediatric Cancer Treatment. Dis. Markers 2021;2021:6653971. doi: 10.1155/2021/6653971

8. Делягин В. М., Тихомирова Е. А., Демидова Ю. В., Киликковский В. В., Олимпиева С. П. Изменения сердечно-сосудистой системы при критических состояниях в детской онкологии и онкогематологии. *Кремлевская медицина. Клинический вестник* 2014;(3):49–53.

[Deljagin V. M., Tikhomirova E. A., Demidova Yu. V., Kilikovskiy V. V., Olimpijeva S. P. Changes in the cardio-vascular system of paediatric patients in critical states in oncologic and oncohematologic centers. *Kremlin Medicine Journal* 2014;(3):49–53. (In Russ.)]

9. Кулева С. А., Семиглазова Т. Ю., Звягинцева Д. А., Белогурова М. Б., Иванова С. В., Окишева И. В. Кардиоваскулярная токсичность противоопухолевого лечения у детей. *Педиатр* 2017;8(3):130–141. doi: 10.17816/PED83130-141

[Kulyova S. A., Semiglazova T. Yu., Zvyagintseva D. A., Belogurova M. B., Ivanova S. V., Okisheva I. V. Cardiovascular complications of antineoplastic therapy in children. *Pediatrician* 2017;8(3):130–141. (In Russ.)]

10. Al-Malky H. S., Al Harthi S. E., Osman A. M. Major obstacles to doxorubicin therapy: Cardiotoxicity and drug resistance. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2020;26(2):434–444. doi: 10.1177/1078155219877931

11. Stephen J., Maddirevula S., Nampoothiri S., Burke J. D., Herzog M., Shukla A., Steindl K., Eskin A., Patil S. J., Joset P., Lee H., Garrett L. J., Yokoyama T., Balanda N., Bodine S. P., Tolman N. J., Zerfas P. M., Zheng A., Ramantani G., Girisha K. M., Rivas C., Suresh P. V., Elkahloun A., Alsaif H. S., Wakil S. M., Mahmoud L., Ali R., Prochazkova M.; Undiagnosed Diseases Network members, Kulkarni A. B., Ben-Omran T., Colak D., Morris H. D., Rauch A., Martinez-Agosto J. A., Nelson S. F., Alkuraya F. S., Gahl W. A., Malicdan M. C. V. Bi-allelic TMEM94 Truncating Variants Are Associated with Neurodevelopmental Delay, Congenital Heart Defects, and Distinct Facial Dysmorphism. *Am. J. Hum. Genet.* 2018;103(6):948–967. doi: 10.1016/j.ajhg.2018.11.001

12. Nemeth B. T., Varga Z. V., Wu W. J., Pachter P. Trastuzumab cardiotoxicity: from clinical trials to experimental studies. *Br. J. Pharmacol.* 2017;174(21):3727–3748. doi: 10.1111/bph.13643

13. Schwach V., Slaats R. H., Passier R. Human Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes for Assessment of Anticancer Drug-Induced Cardiotoxicity. *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:50. doi: 10.3389/fcvm.2020.00050

14. Tebbi C. K., London W. B., Friedman D., Villaluna D., De Alarcon P. A., Constine L. S., Mendenhall N. P., Sposto R., Chauvenet A., Schwartz C. L. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(5):493–500. doi: 10.1200/JCO.2005.02.3879

15. Wouters K. A., Kremer L. C., Miller T. L., Herman E. H., Lipshultz S. E. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br. J. Haematol.* 2005;131(5):561–578. doi: 10.1111/j.1365-2141.2005.05759.x

16. Schellong G., Riepenhausen M., Bruch C., Kotthoff S., Vogt J., Bölling T., Dieckmann K., Pötter R., Heinecke A., Brämwig J., Dörffel W. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatr. Blood Cancer* 2010;55(6):1145–1152. doi: 10.1002/pbc.22664

17. Gibson T. M., Li Z., Green D. M., Armstrong G. T., Mulrooney D. A., Srivastava D., Bhakta N., Ness K. K., Hudson M. M., Robison L. L. Blood Pressure Status in Adult Survivors of Childhood Cancer: A Report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2017;26(12):1705–1713. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0510.

18. Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016 [Интернет]. Режим доступа: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/viewFile/1607/1308> (дата обращения: 17.11.2021).

[2016 ESC Position Paper on Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines [Internet]. URL: <https://russjcardiol.elpub.ru/jour/article/viewFile/1607/1308> (дата обращения: 17.11.2021). (In Russ.)]

19. Nasedkina T. V., Fedorova O. E., Glotov A. S., Chupova N. V., Samochatova E. V., Maiorova O. A., Zemlyakova V. V., Roudneva A. E., Chudinov A. V., Yurasov R. A., Kozhekbaeva J. M., Barsky V. E., Krynetskiy E. Y., Krynetskaia N. F., Cheng C., Ribeiro R. C., Evans W. E., Roumyantsev A. G., Zasedatelev A. S. Rapid genotyping of common deficient thiopurine S-methyltransferase alleles using the DNA-microchip technique. *Eur. J. Hum. Genet.* 2006;14(9):991–998. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201647

20. Rivas-Ruiz R., Ureña-Wong K., Castelán-Martínez O. D., Betanzos-Cabrera Y., Lazo-Cárdenas C., Ramírez-Portillo C., López-Aguilar E. Predictors of anthracycline-induced cardiotoxicity in a retro-prospective cohort of children surviving cancer. *Gac. Med. Mex.* 2020;156(3):217–223. doi: 10.24875/GMM.M20000389

21. Sapkota Y., Qin N., Ehrhardt M. J., Wang Z., Chen Y., Wilson C. L., Estep J., Rai P., Hankins J. S., Burrige P. W., Jefferies J. L., Zhang J., Hudson M. M., Robison L. L., Armstrong G. T., Mulrooney D. A., Yasui Y. Genetic Variants Associated with Therapy-Related Cardiomyopathy among Childhood Cancer Survivors of African Ancestry. *Cancer Res.* 2021;81(9):2556–2565. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-2675

22. Веремеенко А. К., Соколова А. В., Затонская Д. В., Семенова Н. Ю., Кудинова Т. В. Анализ данных холтеровского мониторирования электрокардиограммы у детей с осложненной

спинальной травмой. *Российский кардиологический журнал* 2020;25(S2):43.

[Veremeenko A. K., Sokolova A. V., Zatonskaya D. V., Semenova N. Yu., Kudinova T. V. Analysis of data from Holter monitoring of electrocardiogram in children with complicated spinal trauma. *Russian Journal of Cardiology* 2020;25(S2):43. (In Russ.)]

23. Демидова Ю. В., Тихомирова Е. А., Делягин В. М. Электрокардиография у детей с лейкозами в раннем и позднем посттрансплантационном периодах. *Кремлевская медицина. Клинический вестник* 2014;(4):49–51.

[Demidova Yu. V., Tikhomirova E. A., Delyagin V. M. Electrocardiography in children with leucosis at early and late post-transplantation periods. *Kremlin Medicine Journal* 2014;(4):49–51. (In Russ.)]

24. Meadows A. T. Risk factors for second malignant neoplasms: report from the Late Effects Study Group. *Bull. Cancer* 1988;75(1):125–130.

УДК 616-006

ББК 55.6

ОПЫТ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ЗАВЕРШИВШИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ТЕРАПИЮ, В ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННОМ НАУЧНОМ ЦЕНТРЕ «РУССКОЕ ПОЛЕ»

Карелин А. Ф.

Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, г. Москва, Россия

Аннотация

Актуальность. Успехи, достигнутые в лечении злокачественных новообразований у детей и подростков, обеспечивают рост численности лиц, завершивших противоопухолевую терапию. Развитие осложнений, токсических эффектов проводимого лечения обуславливает необходимость проведения реабилитационных мероприятий.

Целью исследования является анализ эффективности реабилитационных мероприятий в лечебно-реабилитационном научном центре «Русское поле».

Материалы и методы. Анализируемый период 2018–2021 гг. Направление пациентов осуществляется из всех регионов России. Демография пациентов лечебно-реабилитационного научного центра «Русское поле» соответствует частотным параметрам впервые заболевших.

Результаты. В рамках стандартных протоколов реабилитации дополнительное обследование позволяет формировать персонифицированные программы. Наиболее востребованными являются помощь в диагностике коморбидной патологии, коррекция двигательных и когнитивных нарушений.

Заключение. Проведенный анализ позволяет определить структуру лечебно-диагностических отделений, содержание реабилитационных программ.