

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 28.03.2023  
Принята к печати 26.04.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-166-176

# Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность у ребенка с острым лимфобластным лейкозом на фоне новой коронавирусной инфекции

Г.В. Кондратьев<sup>1</sup>, М.Е. Мельников<sup>1</sup>, С.А. Кулева<sup>1,2</sup>, А.С. Чепелев<sup>1</sup>, С.Л. Баннова<sup>1</sup>, Т.Л. Корнишина<sup>1</sup>, И.А. Решетняк<sup>1</sup>, К.Д. Мурашева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

## Контактная информация:

Кондратьев Глеб Валентинович, врач-детский онколог, ассистент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России  
Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2  
E-mail: spbgvk@mail.ru

Химиопрепараты антрациклинового ряда широко используются при лечении различных опухолей, однако они обладают высокой кардиотоксичностью. Новая коронавирусная инфекция также может негативно влиять на функцию сердца. В данной работе представлен клинический случай проявления антрациклин-ассоциированной кардиотоксичности у ребенка с рефрактерным течением острого лимфобластного лейкоза на фоне присоединения новой коронавирусной инфекции, в котором описана динамика изменения инструментальных и лабораторных показателей в течение лечения, а также приведено описание аутопсийного материала миокарда. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе микросфотографий, в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз, COVID-19, SARS-CoV-2, новая коронавирусная инфекция, кардиотоксичность, антрациклины, противоопухолевые антибиотики

Кондратьев Г.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (3): 166–76. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-166-176

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 28.03.2023  
Accepted 26.04.2023

## Anthracycline-induced cardiotoxicity in a child with acute lymphoblastic leukaemia against the background of new coronavirus infection

G.V. Kondratiev<sup>1</sup>, M.E. Melnikov<sup>1</sup>, S.A. Kulyova<sup>1,2</sup>, A.S. Chepelev<sup>1</sup>, S.L. Bannova<sup>1</sup>, T.L. Kornishina<sup>1</sup>, I.A. Reshetnyak<sup>1</sup>, K.D. Murasheva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

<sup>2</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

## Correspondence:

Gleb V. Kondratiev, a pediatric oncologist, an assistant lecturer at the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiation Therapy at the St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Address: 2 Litovskaya St., 194100, St. Petersburg, Russia  
E-mail: spbgvk@mail.ru

Anthracycline chemotherapy drugs are widely used for the treatment of various tumors but they are associated with high cardiotoxicity. The novel coronavirus disease can also negatively affect the heart function. In this article, we report a case of anthracycline-related cardiotoxicity in a child with refractory acute lymphoblastic leukemia and the novel coronavirus disease, describing changes in instrumental and laboratory parameters observed over time during the treatment and providing a description of autopsy samples of the myocardium. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

**Key words:** acute lymphoblastic leukemia, COVID-19, SARS-CoV-2, novel coronavirus disease, cardiotoxicity, anthracyclines, antineoplastic antibiotics

Kondratiev G.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (3): 166–76.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-166-176

**Х**имиопрепараты антрациклинового ряда широко используются при лечении различных опухолей, однако они обладают высокой кардиотоксичностью. Лечение антрациклинами ассоциировано с повышенным риском развития сердечной недостаточности (СН) и/или систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Стандартизированного определения антрациклиновой кардиотоксичности нет, а отсутствие четких критериев ее развития влияет на частоту и своевременность постановки

диагноза [1]. Новая коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2, COVID-19) также может негативно влиять на функции сердца, в связи с этим изучение нежелательных реакций, индуцированных назначением антрациклинов на фоне данного заболевания или после него, необходимо для ранней диагностики и своевременного начала лечения сердечных осложнений, вызванных сочетанием этих факторов.

Нами был проведен ретроспективный анализ клинических характеристик, данных лабораторных

и инструментальных обследований ребенка 2 лет. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе микрофотографий, в научных исследованиях и публикациях. Комплекс обследования функции сердца включал выполнение эхокардиографии (ЭхоКГ) с измерением фракции выброса ЛЖ (ФВЛЖ) в зависимости от кумулятивной дозы антрациклинов, а также по окончании химиотерапии (ХТ). Дважды были определены уровни тропонина hS, креатинфосфокиназы-MB, мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и выполнена электрокардиография (ЭКГ). Была изучена и проанализирована литература по теме антрациклиновой кардиотоксичности.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик Е., 2 года. Основной диагноз: острый лимфобластный лейкоз, иммунологический вариант TIV, CD1a<sup>-</sup> TCR<sup>+</sup> без значимых хромосомных аберраций, очень ранний изолированный костномозговой рецидив от 22.10.2020, 2-я активная фаза, рефрактерное течение. Прогрессирование. Состояние после длительной комбинированной сдерживающей паллиативной ХТ. Специфическое опухолевое поражение параорбитальной клетчатки и век обоих глаз. Нейролейкемия от 03.05.2021.

Конкурирующий диагноз: U07.1. Коронавирусная инфекция. SARS-CoV-2+ (вирус идентифицирован от 18.01.2021).

Осложнения: постцитостатическая аплазия кроветворения. Вторичная кардиомиопатия. Белково-энергетическая недостаточность.

В июле 2020 г. по совокупности клинико-лабораторных данных диагностирован острый лимфобластный лейкоз, пациент был зарегистрирован в центральном офисе исследования ALL-MB 2015, в соответствии с критериями стратификации отнесен к терапевтической группе T-HR.

В связи с наличием предшествующей лихорадки с момента поступления проводилась комбинированная противомикробная терапия (цефтриаксон, флуконазол, ко-тримоксазол), в дальнейшем она дважды корректировалась в связи с сохранением фебрильной лихорадки и нарастанием значений белков острой фазы (БОФ) в крови. На фоне проводимого лечения (меропенем, метронидазол, амикацин, амфотерицин В) достигнута апирексия. В связи со стабилизацией состояния была начата специфическая полихимиотерапия. Большую часть этапа индукции пациент находился в состоянии глубокой депрессии кроветворения, продолжал получать профилактическую противомикробную терапию, дополнительно назначались препараты рифаксимин, ципрофлоксацин, полимиксин. На фоне проводимой терапии развилась картина выраженной перифе-

рической полинейропатии (невозможность вертикализации, запоры), потребовавшей редукции дозы винкристина до 50%.

На 36-й день зафиксирована первая клинико-гематологическая ремиссия.

В дальнейшем на фоне проводимой терапии развились обширный некротический мукозит желудочно-кишечного тракта, умеренная энтеропатия, острый панкреатит, эпизод фебрильной лихорадки на фоне глубокой лейкоцитопении без повышения уровня БОФ. Пациент получал комбинированную противомикробную терапию (цефтазидим, меропенем, амикацин, метронидазол, ванкомицин) с хорошим эффектом.

На 23-й день от начала блока F2 на основании данных миелограммы диагностирован очень ранний изолированный костномозговой рецидив острого лимфобластного лейкоза. Пациент заочно обсужден с кооперативной группой MB 2015, принято решение о проведении противорецидивного курса химиотерапии препаратами резерва (флударабин-, неларабин-содержащие блоки полихимиотерапии).

При контрольной мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки 23.10.2020 выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония, флуконазол был заменен на микафунгин с дальнейшей отрицательной динамикой в виде появления новых очагов (исследование от 02.11.2020), обнаружена *Pseudomonas aeruginosa*. Выполнена коррекция противомикробной терапии в соответствии с чувствительностью (ципрофлоксацин, тиенам, ванкомицин, амфотерицин В). После стабилизации состояния по жизненным показаниям начата полихимиотерапия. На фоне проведения блока полихимиотерапии отмечались лабораторные признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Выполнена трансфузионная терапия с положительным эффектом. После восстановления гемопозза проведено контрольное обследование (миелограмма, иммунофенотипирование, люмбальная пункция), с учетом рефрактерности заболевания к проводимой терапии принято решение о выполнении блока полихимиотерапии с неларабином.

После начала инфузии ПЭГ-аспарагиназы развилась картина анафилактического шока со снижением сатурации до 80%, явления шока купированы. От продолжения введения ПЭГ-аспарагиназы решено воздержаться, принято решение о введении этопозида. Днем 30.12.2020 на фоне аплазии кроветворения, проводимой антимикробной терапии (ванкомицин, ко-тримоксазол, метронидазол, флуконазол) началась фебрильная лихорадка с последующим подъемом температуры тела до 41°C, с нормальным уровнем БОФ, SpO<sub>2</sub> = 99%. Усилена

противомикробная терапия – меропенем, амикацин, линезолид, микафунгин.

На основании данных контрольного обследования констатирована резистентность опухолевого процесса к терапии. С 12.01.2021 пациент признан инкурабельным, принято решение о проведении паллиативной и симптоматической терапии. На фоне лечения (цитарабин, этопозид, митоксантрон) была достигнута стабилизация опухолевого процесса в виде улучшения состояния и самочувствия ребенка, снижения частоты и высоты лихорадки, опухолевого лейкоцитоза, параклинической активности опухолевого процесса. В дальнейшем ребенок был выписан в связи с отказом матери от дальнейшего лечения в условиях первичной медицинской организации и получением альтернативной консультации трансплантационного центра, который выразил готовность провести трансплантацию костного мозга в данной ситуации и запланировал госпитализацию пациента.

В приемном отделении трансплантационного центра 18.01.2021 был идентифицирован SARS-CoV-2, в связи с чем ребенок перегоспитализирован в отделение для детей с COVID-19. При поступлении в специализированное детское инфекционное отделение у ребенка отмечались глубокая депрессия костномозгового кроветворения и тяжелый синдром госпитализма. За время госпитализации в отделении для детей с COVID-19 пациенту регулярно (1 раз в 3–4 дня) проводилось определение РНК коронавируса SARS-CoV-2 в мазке из носа и зева, отмечалось стойкое персистирование вируса. Учитывая наличие геморрагического и анемического синдромов, ребенку регулярно проводились гемотрансфузии облученными гемокомпонентами. Для коррекции иммунодефицитного состояния проводились повторные введения внутривенных иммуноглобулинов. Учитывая глубокую нейтропению, пациенту выполнялись комбинированная антибактериальная и противогрибковая терапия, весь спектр симптоматической и сопроводительной терапии. За время госпитализации не отмечены поражение легких и наличие дыхательной недостаточности, также не было зафиксировано признаков цитокинового шторма. Иммунологические исследования демонстрировали наличие IgG к SARS-CoV-2 на фоне выявления РНК коронавируса тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) в мазке из носа и зева. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по трансплантации костного мозга (EBMT), пациенты перед проведением аллогенной трансплантации обязательно должны обследоваться на наличие COVID-19 (мазок из носоглотки на SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции). Начало режима кондиционирования костного мозга

возможно только при наличии отрицательного теста на SARS-CoV-2. Для сдерживания опухолевого процесса ребенку проводилась полихимиотерапия, в том числе с использованием антрациклиновых антибиотиков.

Пациент получил кумулятивную дозу антрациклиновых антибиотиков 162 мг/м<sup>2</sup>.

С 29.07.2020 по 12.08.2020 – 1-й период терапии антрациклинами (даунорубин, суммарно 40 мг), в дальнейшем ребенок получал идарубин с 07.11.2020 по 11.11.2020 (15 мг) и 20.02.2021 (3 мг), а также митоксантрон с 11.01.2021 по 13.01.2021 (13 мг) и с 03.02.2021 по 12.02.2021 (10 мг).

Первая ЭхоКГ была выполнена 15.07.2020 до начала ХТ, ФВЛЖ составила 79%.

По результатам ЭхоКГ от 27.01.2021, которая была проведена на 182-й день от начала лечения антрациклинами, ФВЛЖ составила 69%. На 190-й день (04.02.2021) после даунорубина в дозе 40 мг, идарубина 15 мг, митоксантрона 18 мг – 67%. На 198-й день (12.02.2021) после митоксантрона в дозе 5 мг дополнительно – 65%. На 212-й день (26.02.2021) после идарубина в дозе 3 мг дополнительно – 40%. На 227-й день от начала применения антрациклинов (13.03.2021; после проведения предыдущей ЭхоКГ антрациклины не применялись) – 33%.

Значительное снижение ФВЛЖ (на 12% от значений, полученных при первом измерении) было отмечено на 190-й день от начала терапии антрациклинами. На 212-й день после дозы 80 мг, когда ФВЛЖ составила 40%, было принято решение отказаться от введения препаратов данной группы, однако ФВЛЖ продолжала снижаться. Ребенок был консультирован кардиологом. Учитывая прогрессивное снижение глобальной сократительной способности ЛЖ на фоне постцитостатического кардиотоксического воздействия антрациклинов, рекомендованы курсы терапии фосфокреатином по 1 г внутривенно капельно №12, которые были проведены 02.03.2021–05.03.2021 и 16.03.2021–23.03.2021. Получен выраженный положительный эффект: на 236-й день (22.03.2021) ФВЛЖ составила 56%, на 260-й день (15.04.2021) – 69%, на 275-й день (30.04.2021) – 67% (рисунки 1).

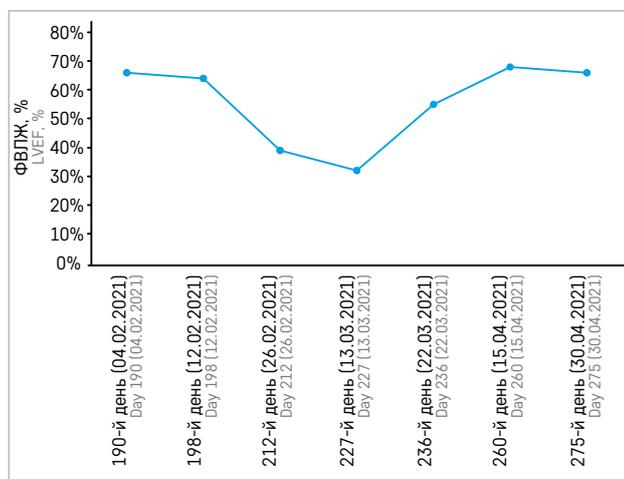
Уровень тропонина hS в крови от 03.03.2021 (после применения антрациклинов) составил 10,4 пг/мл, от 04.03.2021 – 11,4 пг/мл, что соответствовало референсным значениям (норма до 14 пг/мл).

Уровень креатинфосфокиназы-МВ в крови от 17.03.2021 составил 0,6 нг/мл, что также соответствовало норме (до 5,99 нг/мл).

Значение NT-proBNP в крови от 22.03.2021 составило 218 пг/мл (при норме < 125 пг/мл для возраста < 75 лет), что превышает норму практически в 2 раза.

**Рисунок 1**  
Изменения ФВЛЖ с течением времени

**Figure 1**  
Changes in the left ventricular ejection fraction (LVEF) over time



По данным ЭКГ изменений не наблюдалось. Эпизодов аритмии или гипотонии зафиксировано не было. На ЭКГ от 25.01.2021 QT = 0,28, от 18.03.2021 QT = 0,34 (норма).

С середины апреля 2021 г. отмечалось стремительное прогрессирование опухолевого процесса без ответа на сдерживающую химиотерапию с развитием признаков нейрорлейкемии; 04.05.2021 ребенок скончался.

Масса сердца при аутопсии – 61,0 г, размеры: 7,4 × 5,5 × 3,3 см. Сердце имеет вид несколько уплощенного конуса, расположено в среднем средостении. Сосуды расположены правильно. Сердце эластичной консистенции. Клапаны сердца сформированы правильно. Эпикард и перикард синюшно-розового цвета, эндокард розоватого цвета с участками синюшного цвета, миокард эластичный серо-красного цвета. В полостях сердца определяется небольшое количество жидкой темной крови. Состояние нижней полой вены без особенностей, обычного анатомического и гистологического строения.

При гистологическом исследовании сердца обращал на себя внимание выраженный отек эпикарда, также отмечалось большое количество полнокровных сосудов разного калибра, в сосудах микроциркуляторного русла определялось формирование смешанных тромбов. Миокард с умеренно выраженным полнокровием, отечный. Кардиомиоциты с определяемой поперечной исчерченностью, умеренно выраженными дистрофическими изменениями, такими как крупная и мелкая вакуолизация цитоплазмы, в части ядер отмечалось неравномерное распределение хроматина. Наряду с этим в миокарде определялась мелкоочаговая лимфоцитарная инфильтрация, преимущественно пери-

васкулярно. Эндокард с признаками отека. Легкие конусовидной формы с ровной поверхностью, эластичной консистенции с неравномерным кровенаполнением. Плевральные листки легких тусклые, тонкие. Правое легкое имеет 3 доли. Левое легкое состоит из 2 долей, консистенция эластичная. Ткань легких с очаговыми ателектазами, чередующимися с эмфизематозными участками, с наличием мелко- и крупноочаговых кровоизлияний преимущественно в расширенные за счет склероза межальвеолярные перегородки. Большая часть альвеол звездчатой формы, очагово заполнены эритроцитами, слущенными альвеолоцитами, альвеолярными макрофагами. Часть альвеол заполнена белковыми массами с выстилкой внутренней поверхности гиалиновыми мембранами. Слизистая терминальных бронхиол и бронхов большего калибра представлена цилиндрическим эпителием с дистрофическими изменениями, местами слущенными, в сохраненных участках с явлениями пролиферации. В просвете бронхиол и более крупных бронхов десквамированный эпителий, единичные эритроциты, макрофаги, в части бронхов определялись эозинофильные массы слоистого вида. Кроме этого, преимущественно перибронхиально отмечена диффузная лимфоцитарная инфильтрация с примесью умеренного количества нейтрофильных лейкоцитов. Наряду с этим отмечено полнокровие сосудов разного калибра с выраженным склерозом стенок артерий и артериол. В части сосудов микроциркуляторного русла – смешанные тромбы. Архитектоника печени сохранена. Большая часть гепатоцитов набухшие, с мелкими вакуолями и мелкой зернистостью в цитоплазме, с признаками внутриклеточного холестаза. Ядра большинства гепатоцитов округлой формы с хорошо различимыми ядрышками. Желчные протоки мелкие, правильной формы. Отмечено очаговое полнокровие мелких и более крупных сосудов. Перипортально определялась очаговая инфильтрация лимфоцитами. Также зафиксированы мелко- и крупноочаговые кровоизлияния, преимущественно субкапсулярно. Портальная вена без особенностей, обычного гистологического строения. Признаки бактериальной инфекции отмечались только в дыхательной системе, грибкового поражения в органах не наблюдалось.

При морфологическом исследовании аутопсийного материала миокард характеризовался умеренно выраженным полнокровием, был отечный. Кардиомиоциты формировали пучки клеток, разделенных утолщенными за счет склероза соединительнотканскими прослойками, в них определялись немногочисленные паретически расширенные полнокровные кровеносные сосуды микроциркуляторного русла, часть из которых с утолщенной склерозированной стенкой и наличием в просвете формирующихся эритро-

цитарных тромбов. Периваскулярно отмечались межучасточный отек, плазматическое пропитывание. Часть кардиомиоцитов были со стертой поперечной исчерченностью, выраженными дистрофическими изменениями, такими как крупная и мелкая вакуолизация цитоплазмы, с очаговыми явлениями миоцитолита. Диффузно отмечалось разволокнение мышечных пучков ввиду выраженного отека. Наряду с этим в миокарде определялась преимущественно периваскулярная мелкоочаговая лимфоцитарная инфильтрация. Эндокард также характеризовался дистрофическими изменениями в виде набухания коллагеновых волокон и субэндотелиального отека (рисунки 2–8).

При проведении иммуногистохимического исследования аутопсийного материала из парафинового блока с антителами к CD95 выявлена положительная экспрессия в цитоплазме кардиомиоцитов и эндотелии сосудов микроциркуляторного русла и эндокарда (рисунок 9).

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Антрациклин-индуцированная кардиотоксичность обычно классифицируется на следующие варианты:

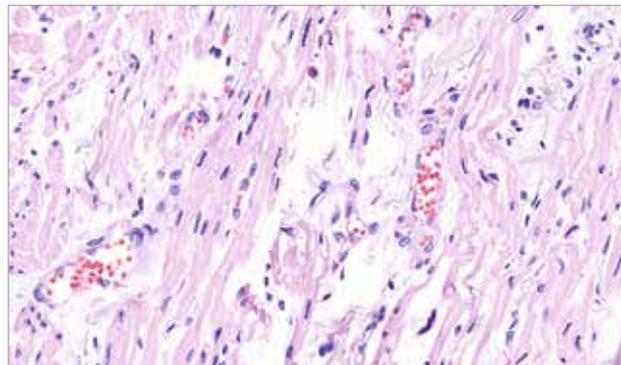
- острая (или ранняя), при которой возникают обратимые эффекты во время лечения;
- подострая – побочные эффекты обнаруживаются в течение года после лечения, встречается наиболее часто и обычно представляет собой дилатационную или гипокинетическую кардиомиопатию, ведущую к СН;
- хроническая – негативные последствия выявляют спустя годы.

Однако эта классификация условна и базируется в основном на ретроспективных исследованиях, сообщающих о развитии СН у пациентов, пролеченных антрациклинами. Скорее всего, мы наблюдаем различные стадии одного процесса [1, 2].

К ранним признакам относятся нарушения, которые видны на ЭКГ (тахикардия покоя, изменения ST-T, нарушения проводимости, удлинение интервала QT и аритмии (желудочковые и наджелудочковые), атриовентрикулярная блокада), и синдром перикардита-миокардита (особенно при применении митоксантрона). У некоторых пациентов ранние признаки желудочковой дисфункции развиваются с признаками СН или без них. Более высокие риски ранней кардиотоксичности отмечены у пациентов старше 50 лет. Нет доказанных способов определения, является ли кардиальная дисфункция обратимой или будет прогрессировать, однако повышение кардиальных биомаркеров за период проведения ХТ – возможный путь к идентификации угрожающей отсроченной кардиотоксичности [3]. В исследе-

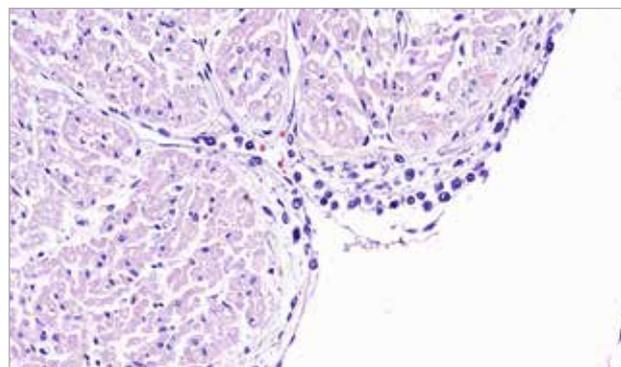
**Рисунок 2**  
Миокард. Периваскулярный отек и диапетезные кровоизлияния. Нарушение архитектоники миокарда (хаотично расположенные пучки поперечнополосатых миоцитов). Окраска гематоксилином и эозином, × 40

**Figure 2**  
The myocardium. Perivascular edema and diapedetic bleeding. Abnormal myocardial architecture (chaotically arranged bundles of striated myocytes). Hematoxylin & eosin staining, × 40



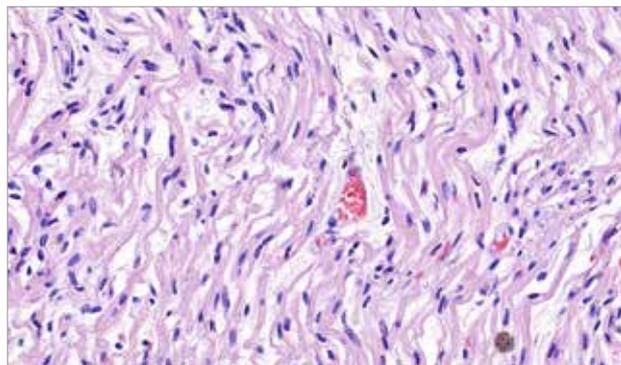
**Рисунок 3**  
Эндокард. Выраженные дистрофические изменения эндотелия (набухание, субэндотелиальный отек). Окраска гематоксилином и эозином, × 40

**Figure 3**  
The endocardium. Severe dystrophic changes in the endothelium (swelling, subendothelial edema). Hematoxylin & eosin staining, × 40



**Рисунок 4**  
Миокард. Дистрофические изменения кардиомиоцитов (истончение клеток, выраженный перичеселлярный отек, нарушение архитектоники). Окраска гематоксилином и эозином, × 40

**Figure 4**  
The myocardium. Dystrophic changes in cardiomyocytes (cell thinning, severe pericellular edema, abnormal architecture). Hematoxylin & eosin staining, × 40

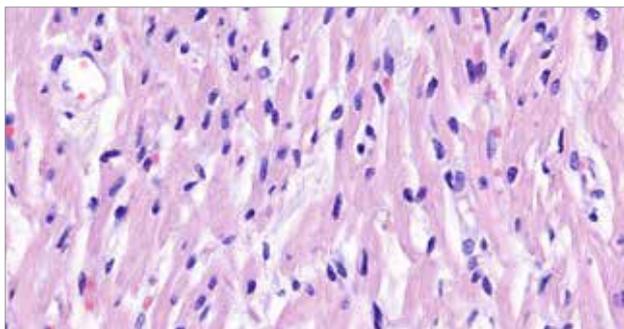


**Рисунок 5**

Миокард. Очаговая сглаженность поперечной исчерченности. Окраска гематоксилином и эозином, × 40

**Figure 5**

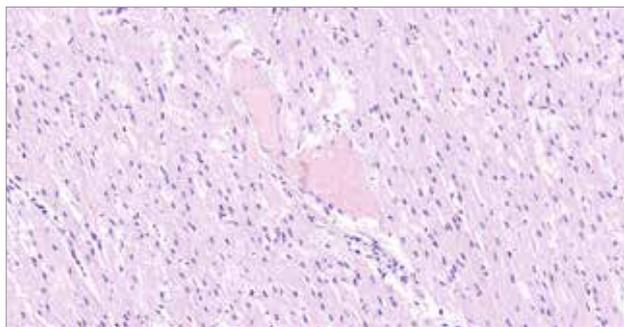
The myocardium. Focal loss of cross-striation. Hematoxylin & eosin staining, × 40

**Рисунок 6**

Миокард. Образование эритроцитарного тромба в сосуде микроциркуляторного русла. Окраска гематоксилином и эозином, × 20

**Figure 6**

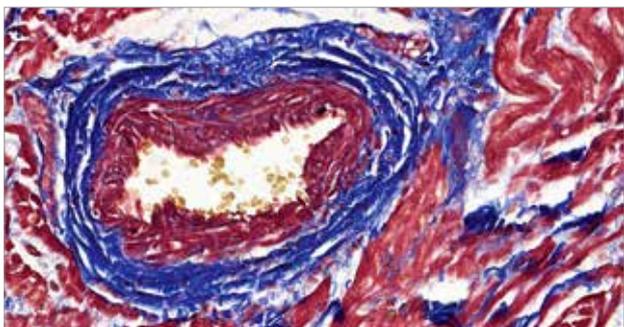
The myocardium. The formation of a red blood cell thrombus in a vessel of the microcirculation. Hematoxylin & eosin staining, × 20

**Рисунок 7**

Миокард. Выраженный периваскулярный склероз. Окраска трихромом по Массону, × 40

**Figure 7**

The myocardium. Severe perivascular sclerosis. Masson's trichrome staining, × 40



довании D. Cardinale и соавт. (2015), включающем 2625 пациентов с различными злокачественными новообразованиями (ЗНО), было показано, что антрациклин-индуцированная кардиотоксичность возникла в 9% случаев, наиболее часто в течение первого года после окончания ХТ, а также была дозозависимой [2].

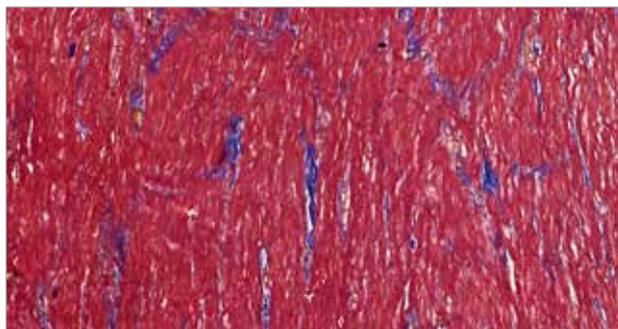
Поздняя манифестация антрациклиновой кардиотоксичности включает симптомы и признаки СН

**Рисунок 8**

Миокард. Диффузный кардиосклероз. Окраска трихромом по Массону, × 40

**Figure 8**

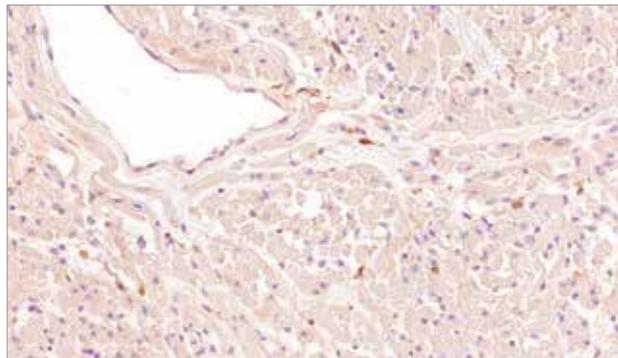
The myocardium. Diffuse cardiosclerosis. Masson's trichrome staining, × 40

**Рисунок 9**

Миокард. Диффузная экспрессия CD95 в кардиомиоцитах и эндотелии сосудов. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD95, × 40

**Figure 9**

The myocardium. Diffuse CD95 expression in cardiomyocytes and in the endothelium of vessels. Immunohistochemistry with antibodies to CD95, × 40



(одышка, усталость, отеки и ортопноэ). Снижение ФВЛЖ может возникнуть как на фоне СН, так и без нее. У пациентов отмечаются повышение тропонинов и снижение ФВЛЖ (абсолютное значение < 50% или < 10% от исходных значений). ФВЛЖ является наиболее распространенным показателем для определения кардиотоксичности, однако пороговые значения ее снижения широко варьируют. Имеются данные, указывающие на то, что значительное повреждение сердца/кардиотоксичность может возникать и без снижения ФВЛЖ [1, 4]. Кроме того, ФВЛЖ может снижаться во время лечения, но после его окончания возвращаться к нормальным значениям [4]. В целом возникновение поздней симптоматической антрациклин-индуцированной кардиотоксичности широко варьирует и зависит от возраста, дозы антрациклинов, наличия гематологической опухоли, сердечно-сосудистых факторов риска, анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний, включая сниженную ФВЛЖ перед началом ХТ.

В исследовании D. Cardinale и соавт. (2004) у пациентов с различными ЗНО с ранним (сразу после

окончания высокодозной ХТ) и поздним (спустя месяц после ХТ) подъемом тропонина I была выявлена взаимосвязь с дальнейшим снижением ФВЛЖ, а большинство случаев повышения тропонина I было обнаружено в группах пациентов, которые лечились по схемам, состоящим из доцетаксела, эпирубина и циклофосфамида или эпирубина и циклофосфамида. Однако следует учитывать, что в данном исследовании наблюдение за пациентами проводилось лишь в течение 1 года после окончания ХТ, поэтому дальнейшие исходы (например, у пациентов с нормальным уровнем тропонина I) неизвестны [5].

Кардиотоксичность через десятки лет после ХТ была описана в основном у взрослых, перенесших онкологические заболевания в детстве. Период между окончанием лечения и выявлением кардиомиопатии мог достигать 30 лет [6].

В исследовании К.С. Oeffinger и соавт. (2006), включавшем 10 397 человек, выживших после детского рака, часть которых проходила лечение антрациклинами, был выявлен достаточно высокий риск развития хронических патологий, в их число входили сердечно-сосудистые заболевания. Кроме того, их число увеличивалось с течением времени [6].

Кардиотоксичность, возникающая в результате проведения ХТ, бывает двух типов – 1-го и 2-го, деление это основано на действии препарата на кардиомиоциты. Кардиотоксичность 1-го типа необратима, обусловлена гибелью кардиомиоцитов в результате некроза или апоптоза, она дозозависимая и имеет высокую вероятность прогрессирования, может привести к трудноизлечимой СН или смерти. Кардиотоксичность 2-го типа обусловлена дисфункцией кардиомиоцитов, поэтому является обратимой и не зависит от количества введенного препарата. Долгосрочная кардиотоксичность, вызванная действием антрациклинов, относится к 1-му типу [7, 8].

Достаточно распространена бессимптомная дисфункция ЛЖ, и она встречается гораздо чаще, чем симптоматическая. Если ориентироваться на признаки СН, то поставить диагноз можно только через несколько лет, и кардиотоксичность будет расценена как поздняя. Однако при регулярном определении ФВЛЖ и выявлении ее снижения диагноз будет поставлен раньше, а кардиотоксичность отнесена к острой [2].

Среди больных, подвергающихся терапии с включением антрациклинов, необходимо выявление пациентов группы высокого риска по развитию СН и антрациклин-индуцированной кардиотоксичности.

Согласно руководству Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) по профилактике и мониторингу сердечной недостаточности у взрослых, перенесших онкологические заболевания в детстве, используются

следующие критерии для определения группы пациентов с риском развития нарушений работы сердца при использовании антрациклинов:

1) высокодозная ХТ антрациклинами (например, кумулятивные дозы доксорубина  $\geq 250$  мг/м<sup>2</sup>, эпирубина  $\geq 600$  мг/м<sup>2</sup>);

2) высокодозная ( $\geq 30$  Гр) лучевая терапия (ЛТ) с включением в поле облучения сердца;

3) более низкие дозы антрациклинов (например, кумулятивные дозы доксорубина  $< 250$  мг/м<sup>2</sup>, эпирубина  $< 600$  мг/м<sup>2</sup>) в сочетании с более низкими дозами ЛТ ( $< 30$  Гр) с включением в поле облучения сердца;

4) лечение антрациклинами в более низких дозах (например, кумулятивные дозы доксорубина  $< 250$  мг/м<sup>2</sup>, эпирубина  $< 600$  мг/м<sup>2</sup>) или только анти-HER2-препаратом (трастузумабом) и наличие любого из следующих факторов риска:

- множественные сердечно-сосудистые факторы риска ( $\geq 2$ ), включая курение, гипертензию, диабет, дислипидемию и ожирение, которые присутствуют во время терапии или возникли после ее окончания;

- возраст  $\geq 60$  лет;

- нарушения функции сердца (например, погранично низкая ФВЛЖ (50–55%), инфаркт миокарда в анамнезе, умеренная или большая клапанная болезнь сердца) до или во время лечения;

5) лечение более низкими дозами антрациклинов (например, кумулятивные дозы доксорубина  $< 250$  мг/м<sup>2</sup>, эпирубина  $< 600$  мг/м<sup>2</sup>) с последующим переходом на трастузумаб (последовательная терапия) [1, 4, 9].

Повторные назначения антрациклинов приводят к дозозависимому повреждению кардиомиоцитов и интерстициальным изменениям, ассоциированным с ранней диастолической или поздней систолической сердечной дисфункцией [10].

При наличии генетического полиморфизма в генах, кодирующих НАДФН-оксидазу, и генов *MRP1*, *MRP2* существует повышенный риск развития кардиомиопатии даже при получении относительно небольших доз антрациклинов. Такие пациенты могут быть чувствительны к антрациклиновой терапии независимо от получаемых доз [7, 11].

Также к факторам риска относятся:

- болюсное введение препарата. В исследовании J. Sharira и соавт. (1990) проводилось сравнение ФВЛЖ двух групп пациентов: первой вводили доксорубин в течение 15–20 мин, второй – в течение 6 ч. В результате было обнаружено, что после кумулятивной дозы доксорубина 400 мг/м<sup>2</sup> у первой группы ФВЛЖ в среднем снижалась на 21%, а у второй – всего на 6% [12];

- женский пол [6];

- возраст  $< 4$  лет;

- комбинация с другими кардиотоксичными противоопухолевыми препаратами (трастузумаб, циклофосфамид, паклитаксел и др.);

- хроническая болезнь почек [13].

Кумулятивная доза антрациклинов является постоянным фактором риска.

Учет этих факторов, а также использование ХТ без антрациклинов (когда это возможно) заметно снижают частоту развития антрациклин-индуцированной СН. Поэтому решение о назначении лечения антрациклинами должно основываться на потенциальной пользе для больного и исключать потенциальные риски сердечных осложнений. Для этого необходимо принятие общего решения онколога и кардиолога. Пациентам, у которых нет факторов риска по развитию антрациклин-индуцированной кардиотоксичности, а также тем, у кого лечение антрациклинами показывает хорошие результаты, решение об их назначении не вызывает сомнений в отличие от больных с сочетанием нескольких факторов риска [7].

Применение бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, а также антагонистов альдостерона и статинов может сохранить систолическую функцию ЛЖ у пациентов из группы риска [11]. В исследовании N. Kalay и соавт. (2006) профилактическое назначение альфа-, бета-адреноблокатора карведилола 12,5 мг ежедневно 1 раз в день во время антрациклиновой ХТ оказывало защитное действие на систолическую и диастолическую функции ЛЖ, а ФВЛЖ в этой группе в среднем была близка к начальным значениям. Однако оценка функции сердца производилась только перед началом ХТ, а также через 6 мес после ее окончания, поэтому эффективность карведилола спустя более длительное время неизвестна [14].

Поскольку нет конкретных указаний на то, как часто проводить обследование функции сердца при назначении антрациклиновой ХТ и что оно должно включать, мониторинг носит рекомендательный характер. Показатели работы сердца оценивают перед началом лечения, в течение всей терапии, а также после ее завершения.

Согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) до начала противоопухолевой терапии необходимо выполнить:

- сбор жалоб в целях выявления симптомов, типичных для СН (одышка, утомляемость, плохая переносимость нагрузок, отеки нижних конечностей, ортопноэ, сердечная астма), анамнеза (сведения о наличии ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, других сердечно-сосудистых заболеваниях и их факторов риска, семейный анамнез);

- физикальное обследование с измерением офисного артериального давления;

- ЭхоКГ для оценки ФВЛЖ, глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ (global longitudinal strain, GLS) (при доступности метода) и других показателей структурно-функционального состояния сердца;

- магнитно-резонансную томографию (МРТ) сердца, равновесную изотопную вентрикулографию – по показаниям (при недостаточной информативности ЭхоКГ);

- ЭКГ в 12 отведениях с расчетом QTc;

- биохимический анализ крови с определением липидного спектра, глюкозы, креатинина с расчетом клиренса креатинина и/или скорости клубочковой фильтрации, калия, натрия, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинкиназы;

- сердечные биомаркеры: тропонин I или T (предпочтительно высокочувствительный), NT-proBNP – особенно у больных с высоким риском развития дисфункции ЛЖ/СН [13].

Опрос и физикальное обследование больных рекомендованы перед каждым циклом ХТ в целях выявления симптомов, типичных для СН. Для мониторинга функции сердца целесообразно использовать тот же метод, который применялся при первичной оценке ФВЛЖ.

ЭхоКГ рекомендуется в самом начале лечения для определения ФВЛЖ, при этом 3D-ЭхоКГ предпочтительна, если она доступна. В ином случае проводится 2D-ЭхоКГ с введением при необходимости контрастного вещества.

В случае неинформативности ЭхоКГ рекомендуется проведение МРТ с определением ФВЛЖ. Преимуществом метода является большая воспроизводимость, он позволяет избежать лучевой нагрузки. МРТ служит «золотым стандартом» измерения объема ЛЖ и ФВЛЖ, а также имеет возможность оценить другие параметры сердца.

Если ЭхоКГ и МРТ недоступны, для оценки ФВЛЖ применяют радионуклидную вентрикулографию (при наличии данного метода). Однако ограничения ядерной визуализации для оценки ФВЛЖ включают повторяющееся лучевое воздействие.

Эндомиокардиальная биопсия является «золотым стандартом» определения повреждения сердца после ХТ, однако этот метод инвазивный, поэтому он крайне редко используется в целях диагностики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности.

Некоторые авторы считают, что достаточно лишь измерения ФВЛЖ для оценки кардиотоксичности при лечении антрациклинами, другие также оценивают глобальную деформацию ЛЖ в продольном направлении (GLS), но только в лабораториях, которые регулярно занимаются ее измерением и могут гарантировать надежные результаты. С помощью GLS

можно провести измерение деформации миокарда и достаточно рано определить субклиническую кардиотоксичность при относительном снижении GLS > 15% от исходного уровня [1]. По рекомендациям RUSSCO значимым является уменьшение показателя более чем на 12% от исходной величины. При измерении GLS в конце лечения антрациклинами удавалось прогнозировать дальнейшее снижение ФВЛЖ [4].

Определение уровня тропонинов у пациентов, получающих антрациклиновую ХТ, является спорным моментом. Некоторые исследования подтверждают прогностическую ценность повышенного уровня сердечного тропонина для последующей систолической дисфункции ЛЖ [5]. Ряд небольших исследований продемонстрировал взаимосвязь между повышением уровня тропонинов и снижением ФВЛЖ, которая в дальнейшем могла вернуться к исходным значениям. Однако иногда ФВЛЖ оставалась в пределах нормы, но были выявлены изменения других параметров на ЭхоКГ [15–17]. В рекомендациях RUSSCO отмечена необходимость определения данных маркеров [13]. В исследовании J.C. Plana и соавт. (2014) было доказано, что тропонин I является чувствительным и специфичным маркером повреждения миокарда у лиц, получавших антрациклиновую терапию, поэтому превышение его пороговых значений помогало выявлять пациентов группы высокого риска по дальнейшему развитию дисфункции сердца, возникающей в результате противоопухолевой терапии [8].

Последующая оценка включает сбор жалоб и обследование сердца, которые следует выполнять перед каждым циклом ХТ.

Пациентам, у которых развиваются симптомы и признаки СН, необходимо проводить повторную ЭхоКГ.

Оптимальная частота назначения ЭхоКГ бессимптомным пациентам, получающим антрациклиновую ХТ, не определена.

Согласно рекомендациям ASCO 2017 г., ЭхоКГ может выполняться в течение лечения, а также через 6 и 12 мес после окончания противоопухолевой терапии у пациентов без симптомов СН, относящихся к группе высокого риска по дисфункции сердца [9].

По рекомендациям RUSSCO больным с нормальной сократимостью сердца после лечения кардиотоксичными препаратами показано обследование в целях исключения дисфункции ЛЖ спустя 6–12 мес, в последующем – 1 раз в 2 года.

В исследовании H. Sawaya и соавт. (2012), в котором принимали участие женщины, больные раком молочной железы и лечившиеся антрациклинами с последующим переходом на таксаны и трастузумаб, еще раз была доказана важность определения ультра-

чувствительного тропонина I, но только в комбинации с определением глобальной продольной деформации при проведении ЭхоКГ в конце лечения антрациклинами в целях выявления ранних признаков кардиотоксичности и своевременного начала терапии [4].

Безусловно, важным является наблюдение за выжившими взрослыми после перенесенного в детстве ЗНО, особое внимание следует обратить на вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний и поздней антрациклин-индуцированной кардиомиопатии [6].

Критерии дисфункции сердца, возникшие в результате лечения противоопухолевыми препаратами, следующие:

- снижение ФВЛЖ > 10 единиц от исходной величины или при абсолютном значении < 50%;
- снижение GLS более чем на 12% от начальной величины [13] или при относительном снижении > 15% от исходного уровня [1];
- уровень тропонинов I и T, превышающий верхнюю границу референсных значений.

Частота обследования бессимптомных пациентов с исходно нормальной функцией сердца при проведении ХТ препаратами антрациклинового ряда (на примере доксорубина) представлена в таблице.

Обследование пациентов с проявлениями СН решается индивидуально.

Особое место занимают больные с сочетанием лейкоза и COVID-19, у которых инфекция может способствовать неблагоприятному прогнозу. Длительная терапия больных острым лимфобластным лейкозом может привести к развитию нежелательных реакций и способствовать формированию вторичного

**Таблица**

Частота обследования бессимптомных пациентов с исходно нормальной функцией сердца при проведении ХТ препаратами антрациклинового ряда (на примере доксорубина)

**Table**

The frequency of testing in asymptomatic patients with normal baseline heart function during anthracycline chemotherapy (CT) (using the example of doxorubicin)

Кумулятивная доза доксорубина, мг/м <sup>2</sup> Cumulative dose of doxorubicin, mg/m <sup>2</sup>	Частота обследования Frequency of testing
≤ 240	Оценка функции сердца (ФВЛЖ, GLS) перед лечением, по окончании терапии и через 6 мес после нее A cardiac function test (LVEF, GLS) prior to treatment, at the end of treatment and 6 months afterwards
> 240	Оценка при данном значении, в дальнейшем – при увеличении дозы на каждые 50 мг/м <sup>2</sup> [1] Testing should be done at 240 mg/m <sup>2</sup> , and then after each additional 50 mg/m <sup>2</sup> [1]
≤ 250	Определение ФВЛЖ, GLS, тропонина I или T – по завершении антрациклин-содержащей ХТ LVEF, GLS, troponin I or troponin T measurement at the end of anthracycline CT
> 250	Дополнительное обследование после каждого повышения дозы примерно на 100 мг/м <sup>2</sup> [13] Additional testing after each dose increase by approximately 100 mg/m <sup>2</sup> [13]

иммунодефицита. Помимо этого, антрациклиновые антибиотики, применяемые в протоколах лечения острого лимфобластного лейкоза, могут усугублять состояние пациента.

Дистрофическое воздействие на кардиомиоциты может также оказывать и инфицирование бета-корона-вирусом SARS-CoV-2, что в настоящее время является актуальной темой для исследований, особенно у детей.

Возможные механизмы, вовлеченные в сердечную дисфункцию при COVID-19, включают в себя:

- прямое повреждение миокарда SARS-CoV-2 путем проникновения вируса в кардиомиоциты через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа и его последующей репликации, что приводит к локальному воспалению, при котором наблюдается повышение уровня воспалительных факторов, таких как интерлейкин-1 $\beta$ , интерферон- $\gamma$ , CXCL10 (хемокиновый лиганд 10 с C-X-C мотивом), CCL2 (хемокиновый лиганд 2 с C-C мотивом), и активация лимфоцитов с последующим некрозом кардиомиоцитов [19–21];
- гипоксию, ассоциированную с пневмонией, что приводит к активации анаэробного метаболизма, вызывает метаболический ацидоз и индуцирует выработку свободных радикалов, тем самым разрушая липидный бислой клеточных мембран кардиомиоцитов. Кроме того, гипоксические условия могут способствовать усилению попадания ионов кальция в кардиомиоциты, что, в свою очередь, может стимулировать апоптоз [20, 21];
- применение механической искусственной вентиляции легких у детей в критическом состоянии, что приводит к падению сердечного выброса из-за снижения венозного возврата в правое сердце, дисфункции правого желудочка и нарушению растяжимости ЛЖ сердца [20, 21].

Роль определения тропонина в крови у педиатрических пациентов с COVID-19 гораздо менее определена, чем у взрослых, однако существуют данные, которые сообщают о его повышении и использовании в качестве маркера повреждения миокарда при инфицировании SARS-CoV-2 у детей [20, 21].

Диффузная экспрессия CD95 (Fas-рецептор), определяемая при иммуногистохимическом исследовании биоптата миокарда, свидетельствует об апоптозе кардиомиоцитов, так как активация данного рецептора приводит к образованию инициирующего смерть сигнального комплекса (death-inducing signaling complex) и последующей активации каспазы 8 и других эффекторных каспаз с реализацией программы клеточной смерти [22].

Таким образом, у представленного ребенка кардиотоксическое действие антрациклинов на миокард, сочетанное с течением COVID-19, иллюстрирует снижение ФВЛЖ по результатам ЭхоКГ,

а также высокий уровень NT-proBNP, который превышает пороговый показатель практически в 2 раза.

Как говорилось ранее, определение уровня тропонинов у пациентов, получающих антрациклиновую ХТ, является спорным моментом. RUSSCO рекомендует проводить тропониновый тест каждые 3–6 нед или перед каждым циклом ХТ в условиях одной и той же лаборатории [13].

BNP и NT-proBNP играют важную роль в развитии СН, однако их значение и прогностическая ценность в диагностике кардиотоксических осложнений ХТ до сих пор не изучены. У пациентов, у которых в дальнейшем развилась кардиотоксичность, эти показатели могли оставаться в пределах нормы по окончании терапии [4]. В исследовании I. Germanakis и соавт. (2006) была показана взаимосвязь повышенных значений NT-proBNP с последующим снижением массы миокарда ЛЖ у бессимптомных детей, которым проводилась ХТ антрациклинами, а это, в свою очередь, может быть предиктором развития субклинической кардиотоксичности [23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При применении антрациклиновых антибиотиков может возникать кардиотоксичность (острая, отсроченная, поздняя). Ее проявлениями являются кардиомиопатия и нарушения ритма сердца.

Описанное в данной статье стремительное развитие кардиомиопатии может быть результатом сочетанного влияния антрациклиновых препаратов на миокард и COVID-19. Таким образом, при использовании антрациклинов у онкологических больных с COVID-19 или после него может существенно повышаться риск развития кардиотоксичности, что требует еще более тщательного контроля за функцией сердца. Для ее контроля необходимо выполнение ЭхоКГ (с оценкой ФВЛЖ), измерение тропонинов, а также NT-proBNP, контроль уровня электролитов в крови, учет кумулятивной дозы антрациклинов и факторов риска.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

**Kondratiev G.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1462-6907>

**Melnikov M.E.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4744-0882>

**Kulyova S.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0390-8498>

**Chepelev A.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4127-3457>

**Bannova S.L.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1351-1910>

**Kornishina T.L.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6238-4121>

**Reshetnyak I.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5047-1749>

**Murasheva K.D.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2674-1440>

## Литература

- Asnani A., Neilan T.G., Tripathy D., Scherrer-Crosbie M. Clinical manifestations, monitoring, and diagnosis of anthracycline-induced cardiotoxicity. 2019. [Электронный ресурс] URL: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-monitoring-and-diagnosis-of-anthracycline-induced-cardiotoxicity>. (Accessed: 07.11.2022).
- Cardinale D., Colombo A., Bacchianni G., Tedeschi I., Meroni C.A., Veglia F., et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015; 131 (22): 1981–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
- Обрезан А.Г., Щербак Н.В. Лечение онкологических заболеваний и кардиотоксичность: механизмы возникновения и современные подходы к диагностике сердечной недостаточности у онкологических пациентов. *Вопросы онкологии* 2019; 65 (2): 172–80.
- Sawaya H., Sebag I.A., Plana J.C., Januzzi J.L., Ky B., Tan T.C., et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5 (5): 596–603. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321
- Cardinale D., Sandri M.T., Colombo A., Colombo N., Boeri M., Lamantia G., et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation* 2004; 109 (22): 2749–54. DOI: 10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC
- Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A., Kawashima T., Hudson M.M., Meadows A.T., et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (15): 1572–82. DOI: 10.1056/nejmsa060185
- Volkova M., Russell R., 3<sup>rd</sup>. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev* 2011; 7 (4): 214–20. DOI: 10.2174/157340311799960645
- Plana J.C., Galderisi M., Barac A., Ewer M.S., Ky B., Scherrer-Crosbie Michael S., et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27 (9): 911–39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.07.012
- Armenian S.H., Lacchetti C., Barac A., Carver J., Constine L.S., Denduluri N., et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2017; 35 (8): 893–911. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.5400
- Monsuez J.J., Charniot J.C., Vignat N., Artigou J.Y. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol* 2010; 144 (1): 3–15. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.03.003
- Perez I.E., Taveras Alam S., Hernandez, G.A., Sancassani R. Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction: An Overview for the Clinician. *Clin Med Insights Cardiol* 2019; 13: 1179546819866445. DOI: 10.1177/1179546819866445
- Shapira J., Gotfried M., Lishner M., Ravid M. Reduced Cardiotoxicity of Doxorubicin by a 6-Hour Infusion Regimen. A Prospective Randomized Evaluation. *Cancer* 1990; 65: 870–3.
- Виценя М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., Овчинников А.Г., Орлова Р.В., Полтавская М.Г. Практические рекомендации по коррекции кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO 2020; 10 (3s2): 81–102.
- Kalay N., Basar E., Ozdogru I., Er O., Cetinkaya Y., Dogan A., et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48 (11): 2258–62. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.052
- Auner H.W., Tinchon C., Linkesch W., Tiran A., Quehenberger F., Link H., Sill H. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann Hematol* 2003; 82 (4): 218–22. DOI: 10.1007/s00277-003-0615-3
- Specchia G., Buquicchio C., Pansini N., Di Serio F., Liso V., Pastore D., et al. Monitoring of cardiac function on the basis of serum troponin I levels in patients with acute leukemia treated with anthracyclines. *J Lab Clin Med* 2005; 145 (4): 212–20. DOI: 10.1016/j.lab.2005.02.003
- Kilickap S., Barista I., Akgul E., Aytemir K., Aksoyok S., Aksoy S., et al. cTnT can be a useful marker for early detection of anthracycline cardiotoxicity. *Ann Oncol* 2005; 16 (5): 798–804. DOI: 10.1093/annonc/mdi152
- Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Резник В.А., Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Чернова Т.М. и др. COVID-19 на фоне острого лимфобластного лейкоза (анализ случая с летальным исходом). *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии* 2022; 14 (2): 73–82. DOI: 10.22328/2077-9828-2022-14-2-73-82
- Иванов Д.О., Кондратьев Г.В., Мельников М.Е., Баннова С.Л., Кулева С.А., Петренко Ю.В. и др. Клинический случай длительного персистирующего SARS-CoV-2 у младенца с врожденным острым миелоидным лейкозом. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2022; 9 (3): 99–106. DOI: 10.21682/2311-1267-2022-9-3-99-106
- Sanna G., Serrau G., Bassareo P.P., Neroni P., Fanos V., Marcialis M.A. Children's heart and COVID-19: Up-to-date evidence in the form of a systematic review. *Eur J Pediatr* 2020; 179 (7): 1079–87. DOI: 10.1007/s00431-020-03699-0
- Dolhnikoff M., Ferreira Ferranti J., de Almeida Monteiro R.A., Duarte-Neto A.N., Gomes-Gouvêa M.S., Degaspere N.V., et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4 (10): 790–4. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30257-1
- Penna A., Khadra N., Tauzin S., Vacher P., Legembre P. The CD95 signaling pathway: To not die and fly. *Commun Integr Biol* 2012; 5 (2): 190–2. DOI: 10.4161/cib.18888
- Germanakis I., Kalmanti M., Parthenakis F., Nikitovic D., Stiakaki E., Patrianakos A., Vardas P.E., et al. Correlation of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels with left ventricle mass in children treated with anthracyclines. *International journal of cardiology* 2006; 108 (2): 212–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.05.006