

Материалы 17-го Российского онкологического конгресса. Гематологическая секция «Лимфома Ходжкина. Проблемы диагностики и лечения. Качество жизни» (ноябрь 2013 г., Москва)

Обзор подготовила д-р мед. наук, профессор Е.А. Демина

АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА: ВЗГЛЯД РАДИОЛОГА

О.В. Мухортова

Позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (ПЭТ-ФДГ) — это современный метод метаболической визуализации, с успехом используемый в онкологии. Метод имеет целый ряд особенностей, понимание которых обеспечивает высокую точность диагностической информации. У больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) ПЭТ стала неотъемлемой частью диагностического алгоритма при определении стадии заболевания, оценке эффективности лечения и глубины ремиссии, рестадировании. Чувствительность и специфичность ПЭТ у больных ЛХ существенно превосходит таковые у других традиционно используемых методов: рентгеновской КТ, МРТ, УЗИ, трепанобиопсии костного мозга, сцинтиграфии скелета, сцинтиграфии с ^{67}Ga -цитратом. Однако ПЭТ-ФДГ не заменяет, а дополняет данные КТ и МРТ. К тому же выполнение ПЭТ в рутинном контроле при проведении лечения нецелесообразно. В этом контексте возникает вопрос о последовательности применения различных методов диагностики на определенных этапах лечения и наблюдения за больными ЛХ.

Задачи ПЭТ у больных лимфомой Ходжкина:

- уточнение распространенности процесса (первичное стадирование и рестадирование);
- ранняя оценка ответа на начатое лечение (только для пациентов, включенных в клинические исследования);
- оценка эффективности завершеного первичного лечения (оценка состояния резидуальной массы);
- диагностика рецидива заболевания (в группе больных с высоким риском рецидива);

- планирование полей облучения при проведении лучевой терапии (является стандартом только в отдельных странах, в России не применяется);
- оценка эффективности терапии второй линии перед высокодозным лечением.

Для повышения точности результатов ПЭТ при оценке эффективности лечения Международным комитетом по оценке эффективности лечения лимфом были определены **сроки выполнения ПЭТ** на различных этапах лечения [B.D.Cheson et al. J. Clin. Oncol. 2007]:

- промежуточный ПЭТ-скан имеет значение только при наличии исходных данных ПЭТ (до лечения) и выполняется непосредственно перед началом 3-го цикла полихимиотерапии (ПХТ). Более ранний срок обследования ведет к увеличению количества как ложноположительных результатов за счет наличия воспалительных процессов, так и ложноотрицательных результатов за счет ложного снижения метаболизма «оглушенной» опухоли;
- ПЭТ-скан после завершения программной ПХТ выполняется в группе больных, у которых планируется лучевая терапия (ЛТ), непосредственно перед началом ЛТ (не ранее чем через 2–3 нед. после завершения ПХТ); в группе больных без ЛТ — предпочтительно через 6–8 нед. после завершения ПХТ, когда полностью реализуется эффект лечения и уменьшается активность воспалительных процессов;
- ПЭТ-скан после завершения лучевой терапии выполняется через 2–3 мес., что обусловлено длительным сохранением постлучевых воспалитель-

ных изменений в зонах облучения, затрудняющих интерпретацию состояния резидуальной массы.

ПЭТ для определения стадии лимфомы Ходжкина служит наиболее точным методом оценки распространенности опухоли в диагностике как нодальных, так и экстранодальных поражений. ПЭТ позволяет идентифицировать на 25–30 % больше очагов поражения, чем другие методы диагностики, такие как УЗИ, КТ, МРТ, сцинтиграфия с ^{68}Ga [M. Hutchings, 2006]. Результаты ПЭТ позволяют уточнить стадию заболевания (преимущественно в сторону увеличения) примерно у 25 % больных, что приводит к необходимости коррекции лечения у 10–15 % пациентов [B.D. Cheson, 2011]. Кроме того, исходные данные ПЭТ, полученные до лечения, помогают более точно интерпретировать результаты промежуточной ПЭТ, выполненной на ранних этапах лечения (после 2 циклов ПХТ). Сравнение данных ПЭТ в динамике позволяет существенно сократить число ложноположительных результатов, вероятность которых на данном этапе обследования достаточно высока.

Отдельно остановимся на диагностике поражения костного мозга. Хорошо известно, что при очаговом поражении костного мозга трепанобиопсия костного мозга (ТБКМ) имеет высокий процент ложноотрицательных результатов. Использование ПЭТ существенно повышает точность диагностики поражения костного мозга у больных ЛХ по сравнению с ТБКМ [G. Moulin-Romsee, 2010]. Проведение ПЭТ должно предшествовать ТБКМ — при такой последовательности исследований результаты ПЭТ, как положительные, так и отрицательные, обеспечивают клиницистов важной дополнительной информацией. Отрицательные результаты ПЭТ с высокой вероятностью свидетельствуют об отсутствии поражения костного мозга. В группе больных с I–II стадией ЛХ выше диафрагмы и без симптомов интоксикации при отрицательных результатах ПЭТ выполнение ТБКМ считается нецелесообразным. Положительные результаты ПЭТ при *диффузном типе поражения* свидетельствуют о высокой вероятности получения положительных данных ТБКМ, а при *очаговом типе* — снижают вероятность получения положительных результатов ТБКМ. В последнем случае целесообразно выполнение прицельной ТБКМ или МРТ в соответствии с данными ПЭТ [O.B. Мухортова, 2010; A. Gallamini, 2013].

Промежуточный ПЭТ-скан выполняется только больным, включенным в клинические исследования. Результаты промежуточного ПЭТ-скана используются для определения прогноза заболевания и коррекции терапии. Изменение объема лечения на основании результатов промежуточного ПЭТ-скана возможно только в рамках проведения научных клинических исследований. Для повышения воспроизводимости результатов промежуточных ПЭТ-сканов, полученных в различных центрах, предложено использовать 5-балльную шкалу визуальной оценки ПЭТ-изображения (Deauville). Шкала основана на сравнении интенсивности накопления препарата в резидуальной массе с интенсивностью накопления препарата в средостении и печени. Следует заметить, что предложенные критерии оценки неоднозначны и требуют серьезного осмысления.

ПЭТ для оценки эффективности лечения (оценка резидуальной массы). Результаты ПЭТ, выполненной после завершения ПХТ, позволяют дифференцировать

фиброз и наличие жизнеспособной опухоли в резидуальной массе. Прогностическое значение отрицательных результатов ПЭТ на этом этапе очень высокое — более 90 %. После завершения программы первичного лечения (ПХТ или химиолучевой терапии) отрицательные результаты ПЭТ (отсутствие патологического накопления в резидуальной массе) означают достижение полной ремиссии и служат основанием для окончания лечения. Однако прогностическое значение положительных данных ПЭТ, полученных на данном этапе, существенно ниже. В большинстве случаев накопление препарата в резидуальной массе обусловлено наличием жизнеспособной опухоли в ней — истинно-положительные результаты ПЭТ. Однако у части больных положительный ПЭТ-скан обусловлен наличием асептического воспалительного процесса в резидуальной массе — ложноположительные результаты ПЭТ. Наиболее часто асептический некроз наблюдается у больных с резидуальными массами большого объема [J.M. Connors, 2011]. Одиночные очаги заболевания, выявленные при ПЭТ, наличие которых влияет на лечение, должны быть подтверждены данными других методов диагностики или биопсией.

ПЭТ для диагностики рецидивов лимфомы Ходжкина — дискуссионное направление применения ПЭТ. По мнению большинства авторов, для наблюдения за больными в состоянии ремиссии применение ПЭТ нецелесообразно [J.M. Connors, 2011; M.S. Ansell, 2012]. Другие авторы считают, что в группе высокого риска рецидива (у больных с экстранодальными поражениями и положительным промежуточным ПЭТ-сканом) применение ПЭТ обосновано [T.C. El-Galaly, 2012]. Кроме того, у определенной части больных целесообразно использовать ПЭТ при подозрении на рецидив (при сомнительных результатах других методов диагностики для решения вопроса о необходимости выполнения биопсии).

Выводы

Результаты ПЭТ у больных ЛХ имеют важное клиническое значение для выбора правильной лечебной тактики и определения прогноза заболевания. Знание преимуществ и ограничений ПЭТ позволяет повысить эффективность использования метода в широкой клинической практике.

Выполнение ПЭТ целесообразно в следующих случаях:

- Исходно до начала лечения (стандарт для всех больных ЛХ), т. к. повышает точность стадирования, что определяет лечение и прогноз. Особенно это важно для больных с начальными стадиями ЛХ (исключение более распространенного процесса).
- Промежуточное ПЭТ-исследование (перед 3-м курсом ПХТ) выполняется только пациентам, включенным в клинические исследования. Позволяет индивидуализировать лечение (исключить «перелечение», т. е. определить оптимальный объем терапии) и улучшить исход заболевания.
- Оценка эффективности первичного лечения для подтверждения полноты ремиссии — стандарт обследования для всех больных ЛХ. Отрицательные результаты ПЭТ в оценке резидуальной массы имеют высокое прогностическое значение. Отрицательный ПЭТ-скан свидетельствует о полной ремиссии. Однако положительный ПЭТ-скан по-

сле завершения первичного лечения не всегда означает неэффективность лечения, т. к. он может быть обусловлен наличием воспалительного процесса в резидуальной массе. На этом этапе положительные данные ПЭТ, особенно при наличии одиночного очага, должны подтверждаться биопсией.

- ПЭТ для определения прогноза высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых клеток крови используется только в научных протоколах.
- Для диагностики рецидивов обосновано выполнение ПЭТ по индивидуальным показаниям, а также в группе больных с высоким риском рецидивов.

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННЫХ СТАДИЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Е.А. Демина

Лимфома Ходжкина стала первым и до настоящего времени остается одним из немногих высококурабельных онкологических заболеваний. За последние 20 лет вероятность выздоровления больных с распространенными стадиями не только достигла 70–90 %, но и, по данным германской группы по изучению лимфомы Ходжкина (German Hodgkin Study Group — GHSg), сравнялась с вероятностью выздоровления пациентов с ранними стадиями. По данным Rockefeller Foundation Sponsored International Workshop (2004), «в настоящее время только в США, Канаде и Европе насчитывается более 300 000 излечившихся от этого заболевания и намного больше в остальных странах мира».

При лечении распространенных стадий (I–IIЕ, I–II «bulky» в средостении, III–IV) в настоящее время наиболее активно обсуждается три вопроса:

1) какой химиотерапии отдать предпочтение: «золотому стандарту» — схеме ABVD или интенсифицированным программам BEACOPP эскалированной и BEACOPP-14;

2) кому из больных проводить консолидирующую лучевую терапию и в каких дозах;

3) может ли ранний биологический ответ на лечение, т. е. отрицательные результаты ПЭТ-исследования после 2–3 циклов химиотерапии, определить лучший прогноз болезни и служить основанием для коррекции дальнейшей терапии.

В настоящее время сложились две концепции лечения больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина:

- Начинать лечение с менее токсичной программы ABVD («золотого стандарта»), понимая, что 5-летнюю безрецидивную выживаемость можно обеспечить не более чем у 60–70 % больных, а у тех, у кого развился рецидив, использовать высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) — методом, позволяющим достичь длительные повторные ремиссии только у половины пациентов.

- Предоставить сразу всем больным максимальный 80%-й шанс на выздоровление и начать лечение с интенсивной схемы BEACOPPэск (10-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения (ВСНЛ), — 82 %), понимая, что те пациенты, которых можно было бы вылечить менее токсичной программой ABVD, подвергнутся большей токсичности.

Схема ABVD была признана «золотым стандартом» лечения больных лимфомой Ходжкина на рубеже XX и XXI вв. В нескольких исследованиях [G.P. Canellos, 1992; D. Duggan, 2003; A. Engert, 2009] показано, что при лечении по схеме ABVD больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина 5-летняя ВСНЛ достигает 61–68 %, а 5-летняя общая выживаемость (ОВ) — 81–82 %. Однако при более длительном наблюдении той же группы больных [G.P. Canellos, 2002] 14-летняя ВСНЛ снижается до 47 %, а ОВ — до 59 %.

Итак, использование схемы ABVD позволяет достичь 60–70 % 5-летней ВСНЛ — достаточно ли это для молодых больных с химиочувствительной лимфомой Ходжкина? Ведь медиана возраста больных лимфомой Ходжкина составляет лишь 32 года. Возможно, достаточно, если есть эффективные методы лечения рецидивов! Улучшение показателей ОВ при лечении рецидивов за два последних десятилетия было достигнуто благодаря использованию высокодозной химиотерапии с аутоТГСК. Однако этот метод позволяет получить стойкие ремиссии только у 53–55 % больных с рецидивами. Другую половину больных с рецидивами вылечить не удается.

В середине 90-х годов прошлого века GHSg была предложена новая интенсифицированная схема — BEACOPPэск (блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон) с эскалацией доз этопозида, доксорубицина и циклофосфамида. Отдаленные результаты лечения больных по этой схеме в большом рандомизированном исследовании показали ее преимущество перед чередующимися циклами COPP и ABVD. Для COPP/ABVD 10-летняя ВСНЛ составила

64 %, для ВЕАСОРРЭск — 82 % ($p = 0,0001$), а 10-летняя ОВ — 75 vs 86 % ($p = 0,0001$) соответственно.

Обсуждение этих двух точек зрения привело к инициации нескольких рандомизированных исследований, в которых предпринята попытка ответить на вопрос о преимуществе одного из подходов к лечению лимфомы Ходжкина. К настоящему времени опубликованы результаты двух из них [S. Viviani, 2011; P. Carde, 2012]. В исследовании HD2000 было выявлено статистически значимое преимущество ВЕАСОРРЭск перед АВВД по показателям 5-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 81 vs 78 % ($p = 0,038$). Однако различий в 5-летней ОВ не выявлено, т. к. большинство больных с рецидивами получили высокодозную химиотерапию с аутоТГСК [P. Carde, 2012]. Преимущество ВЕАСОРРЭск не отмечено в группе больных с низким международным прогностическим индексом (МПИ 0–2; $p = 0,125$), но было статистически значимо больше в группе больных с плохим прогнозом (МПИ 3–7; $p = 0,038$). Во втором исследовании также показано преимущество ВЕАСОРРЭск перед АВВД при оценке 7-летней ВСНЛ — 85 vs 73 % ($p = 0,0004$). Все больные, у которых развился рецидив (20 получивших ВЕАСОРРЭск и 45 — АВВД), в соответствии с планом протокола получили высокодозную химиотерапию с аутоТГСК. На момент оценки результатов исследования умерших больных и больных со вторым рецидивом было больше в группе АВВД — 30 (18 %) vs 17 (10 %) в группе ВЕАСОРРЭск соответственно [S. Viviani, 2011].

Признавая более высокую эффективность программы, включающей 8 циклов ВЕАСОРРЭск, все исследователи указывают на ее более высокую токсичность по сравнению со схемой АВВД.

Для снижения числа токсических осложнений, обусловленных терапией, было предложено несколько вариантов деэскалации программы 8 циклов ВЕАСОРРЭск:

- ВЕАСОРР-14 со стандартными дозами препаратов, но сокращенным с помощью колониестимулирующих факторов интервалом;
- сочетание 4 циклов ВЕАСОРРЭск с 2–4 циклами ВЕАСОРРстанд;
- сокращение программы ВЕАСОРРЭск до 6 циклов.

GHSg был проведен метаанализ 14 рандомизированных исследований, включавших 10 011 больных. Этот анализ показал, что наибольшее преимущество по сравнению со схемой АВВД имеют программы, включающие 6 циклов ВЕАСОРРЭск и 8 циклов ВЕАСОРР-14, по показателям наименьшего риска смерти от любой причины и 5-летней выживаемости. Программа, включающая 8 циклов ВЕАСОРРЭск и сочетание 4 циклов ВЕАСОРРЭск с 2–4 циклами ВЕАСОРРстанд, значительно уступает двум предыдущим [P. Borchmann, 2012].

Дискуссия на тему выбора схемы химиотерапии у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина продолжается. Она актуальна и для России. Программа АВВД значительно легче в исполнении, однако дефицит трансплантационных коек остается большим, а лечение рецидивов только по схемам второй линии малоэффективно. По этой причине для России идеология предоставления сразу максимального шанса большинству больных более предпочтительна.

В рамках протокола ЛХМосква-1 с целью снизить токсичность программы из схемы ВЕАСОРР-14 был исключен блеомицин, а доза доксорубицина увеличена до

50 мг/м²; число циклов сокращено до 6. Эффективность и токсичность оценены у 125 больных с распространенными стадиями, получивших лечение по этой схеме с июня 2008 г. по декабрь 2012 г. Лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 30–36 Гр проводилась на остаточную опухоль размером 2,5 см и более. Полная или неуверенная полная ремиссия достигнута у 92,8 % больных, частичная ремиссия — у 1, прогрессирование — у 6, и 1 рецидив констатирован после 12 мес. наблюдения. При медиане наблюдения 23 мес. (диапазон 3–58 мес.) 3-летняя ВБП составила 89 %, а ОВ — 96,3 %. Умерло 3 больных: 1 — от прогрессирования, 2 — в полной ремиссии от пневмонии и от вторичного острого миелобластного лейкоза. Отмечено только 2 (2,2 %) клинически значимых пульмонита, и у 7 (7,9 %) больных рентгенологически выявлен фиброз легочной ткани в зоне облучения.

Помимо выбора схемы первичной химиотерапии дискуссионным также остается вопрос о роли лучевой терапии в современном лечении распространенных стадий лимфомы Ходжкина. Этот вопрос актуален, с одной стороны, в свете потенциально более высокой эффективности сочетания химио- и лучевой терапии, а с другой — в связи с повышением риска поздних осложнений при облучении средостения (вторые опухоли и сердечно-сосудистые заболевания). Особенно высокий риск развития рака молочной железы (почти в 20 раз выше популяционного!) имеют женщины, получавшие облучение лимфатических коллекторов выше диафрагмы в возрасте до 20 лет [D. Hodson, 2007]. По данным Бостонского онкологического института, относительный риск сердечно-сосудистых осложнений при длительном наблюдении (медиана 14,6 года) оказался в 20 раз выше у больных, получивших комбинированное химиолучевое лечение с антрациклинсодержащими схемами, по сравнению с теми, кто получил только аналогичную химиотерапию [S. Myrehaug, 2010].

Роль лучевой терапии при распространенных стадиях лимфомы Ходжкина зависит от эффективности предшествующей терапии. Рандомизированное исследование EORTC продемонстрировало, что лучевая консолидация не улучшает результаты у больных в полной ремиссии, получивших 6 или 8 циклов АВВД, но потенциально повышает эффективность лечения у пациентов с частичной ремиссией [B. Aleman, 2003]. В таком случае, какие критерии определяют группу больных, которым необходима лучевая консолидация? В нескольких исследованиях показано, что при положительных данных ПЭТ после химиотерапии рецидивы наступают у 45–75 % больных, если дополнительно не проводилась лучевая терапия [M. De Wita, 2001; C. Panizo, 2004]. Однако частота рецидивов снижается до 10–20 %, если была лучевая консолидация [C. Kobe, 2008; J. Markova, 2012]. GHSg провела рандомизированное исследование HD15, в котором после 6 или 8 циклов ВЕАСОРРЭск и 8 циклов ВЕАСОРР-14 консолидирующую лучевую терапию получали только больные с частичной ПЭТ-положительной ремиссией. При сравнении 5-летней ВБП у больных, достигших полной и ПЭТ-отрицательной частичной ремиссий и не получавших лучевой консолидации, различий не выявлено: ВБП составила 92,6 % в обеих группах. ВБП в группе больных, которым проводилась лучевая консолидация после ПЭТ-положительной частичной ремиссии (11 % пациентов), оказалась статистически

значимо ниже — 86,2 % ($p = 0,022$) [A. Engert, 2012]. Единственным недостатком этого наиболее крупного исследования является короткий срок наблюдения.

Результаты крупных рандомизированных исследований, анализирующих долговременную выживаемость больных лимфомой Ходжкина с распространенными стадиями, в которых сравнивается комбинированное химиолучевое лечение и химиотерапия у больных с распространенными стадиями, к настоящему времени не опубликованы. Однако опубликованы данные большого канадского исследования, в котором изучалась эта проблема у больных с ранними стадиями заболевания. При большой медиане наблюдения (11,3 года) ОВ была выше в группе больных, получивших только химиотерапию по схеме ABVD, по сравнению с больными, получившими дополнительно лучевую терапию (12-летняя ОВ 92 vs 81 %; $p = 0,04$). Это объясняется тем, что поздние осложнения встречались реже в группе только химиотерапии: вторые опухоли — 6,1 vs 10,8 % случаев, сердечно-сосудистые осложнения — 9,7 vs 14,8 %. Однако ВБП оказалась лучше в группе больных, получивших лучевую терапию, составив 87 vs 94 % ($p = 0,01$). Авторы делают вывод, что, несмотря на лучшую ОВ пациентов в группе только химиотерапии, контроль над болезнью оказался лучше в группе пациентов, получивших дополнительно лучевое лечение. Таким образом, роль лучевой терапии при распространенных стадиях лимфомы Ходжкина пока неясна и требует дальнейших исследований при более длительном наблюдении.

Кроме того, открытым остается вопрос о месте и роли ПЭТ для выбора и коррекции лечения у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина. Возможно, ПЭТ станет инструментом, который сможет помочь в поисках ответа на этот вопрос. За последние 5 лет инициировано большое количество рандомизированных исследований, основанных на данных ПЭТ, проведенной после 2-го цикла химиотерапии.

И снова приходится возвращаться к двум концепциям в лечении лимфомы Ходжкина:

- начинать лечение с «золотого стандарта» — схемы ABVD и при положительных результатах ПЭТ после 2 циклов интенсифицировать терапию до BEACOPPЭск или даже до высокодозной химиотерапии;
- начинать с интенсивных циклов BEACOPP и при ПЭТ-отрицательных результатах деэскалировать лечение путем сокращения числа интенсивных циклов или продолжения лечения по схеме ABVD [M. Ansell, 2012].

Сегодня онкогематологи стоят на пороге нового этапа в лечении лимфомы Ходжкина, идею которого прекрасно сформулировал J.M. Connors в мемориальной лекции памяти John Ultman «Лимфома Ходжкина — великий учитель», прочитанной им на 12-й Международной конференции по злокачественным лимфомам (Лугано, 2013): «Излечения этой болезни еще недостаточно. Наивысшим стандартом для наших пациентов должно стать долгосрочное благополучие».

ВЫСОКОДОЗНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Н.Б. Михайлова

Рецидивы остаются основной проблемой в лечении лимфомы Ходжкина (ЛХ). Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) под защитой аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) дает шанс на излечение приблизительно половине пациентов с рефрактерностью/рецидивами ЛХ. В Институте детской онкологии, гематологии и трансплантологии (ИДОГиТ) им. Р.М. Горбачевой СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова накоплен 20-летний опыт по проведению ВДХТ с аутоТГСК при ЛХ. На основании анализа результатов аутоТГСК у 192 больных ЛХ (из которых 142 выполнены в СПбГМУ, 34 в Муниципальной больнице № 31 Санкт-Петербурга и в Областной клинической больнице № 16 Ленинградской области) определены особенности терапии «спасения», проводимой до аутоТГСК, влияющие на выживаемость. Своевременное назначение адекватной терапии второй линии, содержащей препараты платины или гемцитабин, приводит к длительным ремиссиям и, возможно, выздоровлению пациентов из наиболее неблагоприятной

прогностической группы с ранними рецидивами. В то же время нестандартный подход (дополнительные циклы терапии первой линии, смена одного режима первой линии на аналогичный по интенсивности режим и отсроченность платиносодержащей химиотерапии второй линии) существенно ухудшает прогноз после аутоТГСК.

Хорошо известно, что трансплантация, выполненная в состоянии полного или частичного ответа, наиболее эффективна. Стремление получить полный ответ у пациентов с резистентной ЛХ заставляет менять режимы второй линии в надежде, что другое сочетание цитостатических препаратов окажется более эффективным. Такой подход действительно позволяет достичь полного ответа у части пациентов, однако преимущества в выживаемости после аутоТГСК у этих больных нет. Общая 5-летняя выживаемость не превышает 20 %, а бессобытийная составляет 8 %. Эти результаты сопоставимы с выживаемостью пациентов с абсолютно резистентной формой заболевания. Кроме того, дополнительные интенсивные курсы химио-

терапии истощают костномозговые резервы и приводят к повышенному риску осложнений после аутоТГСК.

Попытка снизить токсичность ВДХТ с аутоТГСК была предпринята Vizani и соавт. в 2011 г. путем замены кармустина на бендамустин в режиме кондиционирования в рамках исследования I–II фазы. В течении 2 последних лет в ИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ($n = 19$), а также Областной клинической больнице № 16, Муниципальной больнице № 31 Санкт-Петербурга и Федеральном центре сердца, крови и эндокринологии им. проф. В.А. Алмазова ($n = 24$) проведено сопоставление токсичности, результатов лечения и выживаемости при использовании классического режима ВЕАМ ($n = 24$) и режима ВеЕАМ с бендамустином ($n = 24$). Группы были сопоставимы по стадиям, резистентности, предшествующей терапии. Период наблюдения был больше в группе пациентов, получивших классический режим кондиционирования. Число пациентов с дотрансплантационным повреждением почек было выше в группе ВеЕАМ с бендамустином. Каких-либо статистически значимых различий в токсичности, приживлении гемопоэтических стволовых клеток и выживаемости в двух группах не получено.

В среднем рецидив после аутоТГСК наблюдается у 50 % пациентов. Терапевтической опцией для этой группы пациентов может быть аллоТГСК как иммунологический метод лечения, основанный на реакции «трансплантат против лимфомы». Недостатком метода считается низкая его эффективность при большой опухолевой массе. По этой причине максимальная циторедукция перед аллоТГСК представляется важнейшей задачей. Разные авторы предлагают использовать для этой цели гемцитабин, бендамустин, панобиносат, леналидомид, ритуксимаб, брентуксимаб ведотин. Обнадёживающие результаты получены при применении бендамустина. В исследовании II фазы в США бендамустин у пациентов с рецидивами/резистентной формой ЛХ позволил получить общий ответ в 53 % случаев, у 20 % пациентов выполнена аллоТГСК [A.L. Moscowitz, 2013]. Однако революционный прорыв связан с появлением иммуноконъюгата брентуксимаба ведотина. Chen и соавт. в 2012 г. опубликовали первые данные о 100%-й общей выживаемости и отсутствии смертности, не связанной с трансплантацией, у небольшой группы больных, подготовленной к аллоТГСК с помощью брентуксимаба ведотина.

В ИДОГиТ им. Р.М. Горбачевой брентуксимаб ведотин получили 18 пациентов. Поскольку в России препарат не

зарегистрирован, на лечение каждого пациента было дано разрешение Минздравсоцразвития РФ. Пациенты получили от 1 до 15 циклов. У 2 больных достигнут полный ответ, у 9 — частичный, у 4 — стабилизация, у 2 больных эффекта от брентуксимаба ведотина не было. Следует отметить, что у 7 пациентов в процессе лечения после достижения ответа имело место прогрессирование ЛХ. У 5 пациентов выполнена аллоТГСК. Таким образом, брентуксимаб ведотин может служить «мостиком» к ТГСК. АллоТГСК при ЛХ в нашем центре начали выполнять 10 лет назад. К настоящему времени при ЛХ всего проведено 29 аллоТГСК. Первые трансплантации выполнялись как «терапия отчаяния» у пациентов с прогрессированием заболевания. Результаты были неутешительными. В последние годы пациенты рассматриваются как кандидаты на аллоТГСК только при достижении полного или частичного ответа перед трансплантацией. Среди 13 пациентов, у которых аллоТГСК проведена в состоянии ремиссии заболевания, общая 2-летняя выживаемость составила 50 %. Возможно, результаты аллоТГСК при ЛХ могут быть лучше, если проводить поддерживающую терапию после трансплантации, особенно у пациентов с остаточной опухолью. С этой целью можно применять брентуксимаб и инфузию донорских лимфоцитов или их сочетание. В СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова донорские лимфоциты вводили 6 пациентам с ЛХ с 50%-й эффективностью. Немаловажным фактором является токсичность режима кондиционирования. Кондиционирование флударабином + бендамустин применили у 5 пациентов. Приживление наступило у всех больных, и все они живы в настоящее время.

Заключение

Резистентность обуславливает необходимость смены режимов второй линии. АутоТГСК не улучшает прогноз у этой категории пациентов. Нестандартное лечение больных с ранним рецидивом или резистентностью существенно ухудшает прогноз после аутоТГСК. АллоТГСК может быть терапевтической опцией у пациентов с рецидивом после аутоТГСК или в ситуациях, когда аутоТГСК не показана. Бендамустин и брентуксимаб ведотин могут быть «мостиками» к аллоТГСК, т. к. позволяют провести эффективную циторедукцию перед аутоТГСК. Внедрение в клиническую практику новых таргетных нетоксичных препаратов, вероятно, приведет к уменьшению количества аутоТГСК и увеличит эффективность аллоТГСК.

НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

Г.С. Тумян

Лимфома Ходжкина (ЛХ) относится к тем редким злокачественным опухолям, при которых можно говорить об излечении большинства больных. Эти успехи дости-

гаются при условии соблюдения следующих принципов: достоверная диагностика, правильное стадирование с учетом неблагоприятных прогностических факторов,

комбинированная химиолучевая терапия в адекватных дозах и режимах. Однако выполнение перечисленного выше, к сожалению, не всегда предполагает полную победу над болезнью. Примерно 20 % пациентов не отвечают на противоопухолевое лечение или имеют рецидив после выполнения первой программы терапии в полном объеме. Поиски новых возможностей оказания медицинской помощи именно этой категории больных являются приоритетным направлением в учении о ЛХ.

Основу данной презентации составляет история болезни одного пациента 24 лет (диагноз установлен в возрасте 18 лет), который прошел трудный и длительный путь лечения ЛХ. На наш взгляд, представленное клиническое наблюдение позволяет проследить этапы принятия решений и использования новых лекарственных средств. Речь идет о пациенте с диагнозом: лимфома Ходжкина, нодулярный склероз, IVB стадия с поражением шейно-надключичных лимфатических узлов с двух сторон, массивным вовлечением медиастинальных лимфатических узлов (bulky), врастанием опухоли в верхнюю долю правого легкого, перикард, мягкие ткани передней грудной стенки. Согласно данным германской группы по изучению ЛХ, частота прогрессирования или рецидивов у этой категории больных при лечении по программе COPP/ABVD составляет 24 %, BEACOPP стандартный — 17 %, BEACOPP эскалированный — 7 % ($p < 0,001$). У больного вскоре после завершения 8 курсов BEACOPP стандартный было констатировано прогрессирование заболевания.

Вторым этапом лечения была подготовка к выполнению высокодозной химиотерапии (ВДХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК). Согласно данным итальянских авторов [N. Puig et al. Haematologica 2010; 95: 1496–502], общая эффективность циторедуктивного этапа с применением гемцитабин-содержащих режимов у больных с резистентным течением ЛХ не превышает 50 %. Ведущим признаком, определяющим выживаемость без прогрессирования (ВБП) после ВДХТ с аутоТГСК, служит химиочувствительность опухоли. Так, согласно данным ЕВМТ [A. Sureda et al. Ann. Oncol. 2005; 16: 625–33], 2-летняя ВБП в группе больных с ре-

зистентностью не превышает 20 %. У больного рецидив после ВДХТ с аутоТГСК развился через 3 мес.

Больному был предложен новый лекарственный препарат — брентуксимаб ведотин (Adcetris).

Это иммуноконъюгат, состоящий из трех компонентов:

- моноклональное антитело к антигену CD30, экспрессируемого на опухолевых клетках Березовско-го—Рид—Штернберга;
- цитостатик монометилауристин Е (ММАЕ), мощный ингибитор полимеризации тубулина;
- связывающий линкер, который разрушается под действием протеаз.

Согласно американским данным [A. Younes et al. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 2183–89], применение брентуксимаба ведотина оказалось высокоэффективным в крайне неблагоприятной группе 102 больных с рецидивами ЛХ после ВДХТ с аутоТГСК. Так, общий ответ был достигнут у 75 % больных, из них у 34 % получены полные ремиссии. Общая 2-летняя выживаемость составила 65 %, в группе больных с полной ремиссией — 91 %. Благоприятный профиль токсичности (сенсорная нейропатия — 42 %, тошнота — 35 %, слабость — 34 %) позволяет комбинировать препарат с химиотерапией. В настоящее время в мире проводится много клинических исследований с целью изучить оптимальные режимы и комбинации с данным препаратом. В нашем наблюдении брентуксимаб ведотин применялся в дозе 1,8 мг/кг внутривенно капельно каждый 21-й день, всего 16 введений. У больного был достигнут выраженный противоопухолевый эффект, который сохранялся 18 мес.

Для лечения очередного рецидива ЛХ был применен бендамустин 90 мг/м² внутривенно капельно в 1-й и 2-й дни каждого цикла. А. Moskowitz и соавт. [JCO 2013; 31: 456–60] на примере 36 больных с рецидивами ЛХ (75 % из них ранее получали ВДХТ) показали, что бендамустин был эффективен у половины из них, однако медиана ВБП составила только 5 мес. Наш больной получил 6 циклов терапии бендамустином с частичным эффектом. На момент обсуждения больному 24 года. Пациент в удовлетворительном соматическом статусе, с нормальными показателями крови. И мы стоим перед непростой проблемой: что дальше?

БЕРЕМЕННОСТЬ, РОДЫ, ДЕТИ — ВАЖНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

С.В. Шахтарина, А.А. Даниленко, Л.Н. Щелконогова, В.В. Павлов

Применение современных программ противоопухолевой терапии при лимфоме Ходжкина (ЛХ) позволяет излечить около 80 % пациентов. В связи с этим становятся акту-

альными вопросы, связанные с качеством их дальнейшей жизни. Учитывая, что большинство первичных больных ЛХ находится в репродуктивном возрасте, целесообразно

оценить течение беременности, родов, состояние здоровья детей, родившихся у женщин после лечения ЛХ, а также возможную связь между беременностью и развитием рецидивов ЛХ.

Под наблюдением находилось 340 женщин с ЛХ, получивших в МРНЦ химиотерапию, лучевое или химиолучевое лечение и имевших впоследствии беременность. Период лечения — с 1970 по 2011 г. Возраст во время лечения — 14–35 лет (медиана 20 лет). Стадии ЛХ: I–II — 241 (71 %) женщина, III — 44 (13 %), IV — 55 (16 %). Симптомы интоксикации были у 110 (30 %) больных.

Программы лечения: только химиотерапия по схемам COPP, BEACOPP ($n = 6$); гамма-облучение лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки в суммарной очаговой дозе (СОД) 40 Гр ($n = 77$); химиотерапия по схемам COPP, CVPP + лучевая терапия в СОД 40 Гр ($n = 224$); химиотерапия по схемам ABVD, BEACOPP + облучение очагов поражения в СОД 20–30 Гр ($n = 33$). Кроме того, из всей группы больных с химиолучевым лечением у 26 женщин облучены лимфатические области ниже диафрагмы (парааортальная — 26 пациенток, пахово-подвздошная — 6), у 16 женщин — экстраанодальные очаги.

Гормональная защита яичников не применялась. Сбор информации о течении беременности, родов, состоянии здоровья родившихся детей проводился путем изучения выписок из первичной медицинской документации по месту жительства, опроса пациенток с помощью анкет и при непосредственном общении во время плановых обследований.

У 340 женщин было 417 беременностей, 406 из них закончились родами, 2 прерваны из-за патологии плода (в 24 нед. в связи с синдромом Денди—Уокера, на 11-й неделе из-за внутриутробной гибели плода вследствие патологии мочеполовой системы — так называемого синдрома prune belly), 9 — выкидыши (у 6 женщин).

Сроки беременностей после окончания противоопухолевого лечения: 1–3 года — 188 (55,4 %) женщин, 4–5 лет — 73 (21,4 %), 6–17 лет — 79 (23,2 %). Беременность у большинства женщин протекала нормально. Токсикозом сопровождались 42 (10,3 %) беременности.

У 338 женщин в возрасте 18–38 лет (медиана 24 года) было 406 родов. У 276 (81,6 %) женщин были одни роды, у 57 (16,9 %) — 2, у 4 (1,2 %) — 3, у 1 (0,3 %) — 4. У 5 (1,2 %) пациенток были двойни. Срочных родов было 391 (96,3 %), преждевременных — 15 (3,7 %), самостоятельных — 380 (93,6 %), родоразрешение оперативным путем — 26 (6,4 %).

Родилось 411 детей (мальчики — 47 %, девочки — 53 %). Мертворожденные — 2, умерли в первые часы/дни после рождения — 5, причины — отек головного мозга ($n = 1$), легочно-сердечная недостаточность ($n = 2$), не связанная с родами травма ($n = 1$), нежизнеспособность плода на 8-м месяце беременности ($n = 1$). Доношенными были 387 (94 %) детей. Рост и масса тела доношенных детей не отличались от нормальных значений (масса тела 2200–4600 г, медиана 3400 г; рост 46–58 см, медиана 52 см).

Большинство детей родились здоровыми. Врожденная или наследственная патология была у 14 детей: порок сердца ($n = 3$), микроцефалия ($n = 2$), гидроцефалия ($n = 1$), расщелина верхней губы ($n = 1$), фиброзная дисплазия кости ($n = 1$), отсутствие почки ($n = 1$), множе-

ственные экзостозы костей ($n = 1$), агаммаглобулинемия (болезнь Брутона) ($n = 2$, в одной семье), сенсорная тугоухость ($n = 2$, в одной семье).

Общее количество врожденной и наследственной патологии с учетом 2 случаев прерывания беременности в связи с патологией плода — 16 (3,9 %) из 413 беременностей.

Период наблюдения за детьми составил от 0 до 40 лет (медиана 12 лет). В дальнейшем физическое, психическое состояние детей, частота и характер перенесенных заболеваний не отличались от таковых в обычной популяции. У 3 детей развилась ЛХ. Умерло в течение жизни 5 человек: 1 ребенок с агаммаглобулинемией — от пневмоцистной пневмонии в возрасте 5 мес., 1 ребенок с микроцефалией — от сепсиса в возрасте 1,5 года, 1 — от цирроза печени в возрасте 29 лет, 2 — суицид в возрасте 27 и 31 года соответственно.

Второе поколение родившихся детей — 23 человека (1 пара — двойня). Период получения сведений — от 1 мес. до 12 лет. Врожденной патологии не было. Заболеваемость детей второго поколения не отличалась от таковой в общей популяции. У 1 диагностирована эпилепсия.

Следует отметить, что сравнение полученных нами данных (хотя и самых больших в стране) с популяционными крайне проблематично, т. к. они существенно различаются в зависимости от периода их получения, региона проживания пациентов, квалификации медицинского персонала, изменений организации лечебно-диагностического процесса в течение периода наблюдения, объема финансирования программ здравоохранения, эффективности использования материальных средств, а также редкости ряда заболеваний.

К настоящему времени считается, что ЛХ не является четко генетически обусловленным и наследуемым опухолевым заболеванием. Вместе с тем о генетической предрасположенности к ЛХ свидетельствуют: случаи «семейной» ЛХ; повышенный риск возникновения ЛХ и других опухолей у детей, родившихся у больных ЛХ; совпадение гаплотипов лейкоцитарного антигена человека у больных ЛХ и больных с другими опухолями, передача гаплотипов по наследству; высокий риск развития ЛХ у обоих однояйцовых близнецов от родителя с ЛХ; наличие связи между повышенным риском ЛХ и наличием рецессивного типа наследования определенных локусов хромосом 2, 4, 7, 11, 17. При этом нельзя исключить и влияние на возникновение ЛХ факторов окружающей среды, о чем свидетельствуют случаи заболевания ЛХ у мужа и жены.

Мы располагаем собственными данными (за 1970–2011 гг., около 4000 первичных больных ЛХ) о 20 случаях «семейной» ЛХ: отец-сын ($n = 1$), отец-дочь ($n = 2$), мать-сын ($n = 4$), мать-дочь ($n = 6$), бабушка-внучка ($n = 1$), брат-брат ($n = 1$), брат-сестра ($n = 3$); в одной семье ЛХ болели женщина, ее сын, дочь сына. В этих семьях дети родились до установления диагноза и лечения ЛХ у родителя, а брат-сестра, брат-брат не были близнецами. С учетом 3 случаев ЛХ у детей, родившихся после лечения ЛХ у матери, общее количество случаев «семейной» ЛХ составило 23. «Семейная» ЛХ чаще встречалась при родстве «по вертикали» — родители-дети, чем «по горизонтали» — братья-сестры.

Рецидивы ЛХ после родов развились у 14 (4,1 %) женщин, 13 из которых находились в частичной или

полной (менее 2 лет) ремиссии, 1 — после полной ремиссии, длившейся в течение 5 лет.

Вторые злокачественные опухоли диагностированы у 21 (6 %) из 340 женщин, всего 27 опухолей: молочная железа ($n = 13$), щитовидная железа ($n = 3$), кожа и мягкие ткани ($n = 3$), слюнная железа ($n = 2$), шейка матки ($n = 2$), печень ($n = 1$), желудок ($n = 1$), головной мозг ($n = 1$), неходжкинская лимфома ($n = 1$).

Таким образом, беременность после лечения ЛХ в большинстве случаев протекает нормально, не приводя к развитию рецидива опухоли при наличии полной ремиссии длительностью более 2 лет. Здоровье большинства ро-

дившихся детей не отличается от такового сверстников в общей популяции. Имеются случаи развития лимфомы Ходжкина в первом и втором поколениях детей. Лечение большинства женщин с ЛХ должно проводиться не только с учетом факторов прогноза, но и необходимости сохранения фертильной функции (фармакопротекция повреждения яичников аналогами гонадотропин-рилизинг гормона; криоконсервация овариальной ткани по показаниям).

Учитывая литературные и собственные данные, следует принимать во внимание повышенный риск развития ЛХ у детей, родившихся как до установления диагноза ЛХ у одного из родителей, так и после лечения ЛХ.

СОВРЕМЕННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

О.П. Трофимова

В докладе показаны этапы становления и развития лучевой терапии злокачественных опухолей различных локализаций — от открытия X-лучей В.К. Рентгеном до использования искусственного изотопа ^{60}Co , создания линейных ускорителей электронов.

Усовершенствование техники для проведения лучевой терапии, разработка новых методик облучения в настоящее время позволяют решить основную задачу — разрушение опухоли с минимальным лучевым воздействием на окружающие ее нормальные ткани.

Это объясняет изменение объемов лучевой терапии лимфомы Ходжкина от субтотального облучения лимфатических узлов до лучевого воздействия на вовлеченные лимфатические узлы (INRT). Концепция уменьшения объемов лучевой терапии до NRT представляется привлекательной, т. к. это связано с меньшим риском поздних лучевых повреждений.

Все большее число клинических исследований посвящено этому вопросу (EORTC/GELA 39, GHSG HD17).

В докладе рассмотрены причины смертности при лимфоме Ходжкина: вторые опухоли, кардиоваску-

лярные осложнения, пневмониты. Проанализирована частота их возникновения и возможности предупреждения.

Освещены технологии лучевой терапии, применяемые в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН:

1. Конформная лучевая терапия (3D CRT).
2. IMRT (лучевая терапия с модуляцией интенсивности).
3. IMRT с интегрированным бустом на область повышенного риска рецидива или прогрессирования.
4. RapidArc — подвижная лучевая терапия с модуляцией интенсивности всего объема мишени и изменяемой мощностью дозы в динамике.
5. RapidArc с интегрированным бустом на область повышенного риска прогрессирования.
6. Тотальное облучение тела (TBI).

Применение современных методик конформной лучевой терапии позволяет в ряде случаев провести пациентам повторное облучение с минимизацией лучевой нагрузки на органы риска (например, спинной мозг), зрительный нерв и т. д.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

К.В. Шуйкова¹, Г.И. Сторожак¹, Г.Е. Гендлин¹, Е.И. Емелина¹, Е.А. Демина²

Использование новых схем интенсифицированной химиотерапии привело к увеличению продолжительности жизни онкологических больных. Одновременно отмечается увеличение частоты острой кардиотоксичности в момент введения противоопухолевых препаратов, а также поздних сердечно-сосудистых осложнений, что снижает качество жизни и ее продолжительность у больных, излеченных от онкологических заболеваний. В настоящее время многие исследователи занимаются изучением механизмов кардиотоксичности. Разрабатываются новые протоколы обследования онкологических больных в разные периоды противоопухолевого лечения, направленные на выявление признаков кардиотоксичности до появления клинических симптомов с целью своевременного начала кардиопротективной терапии.

Многие цитостатические препараты оказывают неблагоприятное воздействие на сердечно-сосудистую систему, однако больше всего случаев кардиотоксичности описано при использовании антрациклиновых антибиотиков. Последние имеют широкий спектр противоопухолевого действия и применяются при многих злокачественных опухолях. Следует отметить, что цитостатические препараты чаще всего используются в схемах комбинированной терапии, что вызывает трудности при определении, каким именно препаратом вызван токсический эффект.

Во время введения антрациклиновых антибиотиков, препаратов платины, фторурацила, приема ингибиторов тирозинкиназы и некоторых других на ЭКГ можно отметить удлинение интервала QT. В кардиологической практике уже давно известен синдром удлиненного интервала QT, на фоне которого возникают пароксизмы желудочковой пируэтной тахикардии с возможным переходом в фибрилляцию желудочков, развитием синкопальных состояний и внезапной смерти. Таким образом, удлинение интервала QT, зафиксированное на ЭКГ во время проведения химиотерапии, можно отнести к острой кардиотоксичности, что диктует необходимость более внимательного наблюдения за пациентом.

Длительность интервала QT зависит от многих факторов: пол, возраст, время суток, состояние вегетативной нервной системы, электролитный дисбаланс, прием некоторых лекарственных средств и частота сердечных сокращений (ЧСС).

Нами обследовано 94 пациента с лимфомой Ходжкина, которые получали комбинированное лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Среди них было 53 женщины, медиана возраста составила 27 лет (диапазон 22–33 года), и 41 мужчина, медиана возраста 26 лет (диапазон 23–38 лет).

Обследование больных проводилось до, во время и после завершения программной химиотерапии.

- Визит 1 — 18 пациентов, обследование которых проведено до начала химиотерапии.
- Визит 2 — 56 пациентов, обследование которых проводилось во время химиотерапии.
- Визит 3 — 74 пациента, обследованные в отдаленный срок после окончания химиотерапии (от 1 до 10 лет).

Часть больных была обследована несколько раз на различных этапах химиотерапии, поэтому общее количество проведенных исследований составило 148.

Всем больным проводилась полихимиотерапия по следующим схемам: ABVD, BEACOPP, EACOPP. Медиана суммарной дозы доксорубицина составила 300 мг/м² (диапазон 200–310 мг/м²). У всех больных, обследованных в отдаленный период, предшествовавшая программа лечения включала лучевую терапию.

В протокол обследования были включены следующие исследования: суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (СХМ) с оценкой вариабельности сердечного ритма (ВСР) и скорректированного интервала QT (QTc), эхокардиография (ЭхоКГ). Кроме того, оценивалась взаимосвязь показателей СХМ и ЭхоКГ с тяжестью основного заболевания, схемой лечения, дозой антрациклиновых антибиотиков, результатами опросника выраженности хронической сердечной недостаточности собственной разработки.

В зависимости от длительности интервала QTc все пациенты были разделены на две группы: 1-я — пациенты с нормальным интервалом QTc (≤ 460 мс), 2-я — пациенты с удлиненным интервалом QTc (> 460 мс). Не выявлено статистически значимых изменений вариабельности сердечного ритма при СХМ и гемодинамических показателей при ЭхоКГ в обеих группах пациентов, которым исследование проводилось до начала химиотерапии.

На фоне химиотерапии у пациентов с удлиненным интервалом QTc отмечено статистически значимое увеличение ЧСС. Минимальная ЧСС у больных с нормальным интервалом QTc составила 64 уд./мин (диапазон 57–67 уд./мин), а у больных с удлиненным интервалом QTc — 78 уд./мин (диапазон 69–80,5 уд./мин) ($p = 0,001$). Средняя ЧСС при нормальном QTc 88,5 уд./мин (диапазон 79,5–93,5 уд./мин), при удлиненном QTc — 99 уд./мин (диапазон 88–107 уд./мин) ($p = 0,023$). Соответственно отмечено статистически значимое ($p = 0,044$) увеличение максимального интервала RR до 1164 мс (диапазон 1012–1252 мс) в группе больных с более низкой ЧСС и нормальным интервалом QTc по сравнению с 940 мс (диапазон 844–1196 мс) в группе с высокой ЧСС и удлиненным интервалом QTc. Исходя из полученных данных, можно предположить, что в группе пациентов с удлиненным интервалом QTc имеет место преобладание влияния симпатической нервной си-

¹ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

² ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Таблица 1. Изменение показателей variability сердечного ритма в группах больных с различным интервалом QTc во время проведения химиотерапии

Показатель	Нормальные показатели BCP	1-я группа (QTc ≤ 460), n = 44	2-я группа (QTc > 460), n = 14	PMW
SDNN, мс	140–160	103,0 (82,5–129,0)	67,5 (52,0–85,0)	0,003
rMSSD, мс	20–50	32,5 (23,0–45,5)	19,5 (14,5–32,0)	0,018
pNN50, %	7–18	6,2 (2,0–14,3)	1,4 (0,7–4,5)	0,007

В скобках указан диапазон значений.

SDNN — стандартное отклонение всех интервалов RR; rMSSD — среднеквадратичное отклонение последовательных интервалов RR; pNN50 — соотношение смежных интервалов RR, различающихся более чем на 50 мс.

стемы на работу сердца во время химиотерапии. Данное предположение подтверждено статистически значимым снижением BCP относительно нормальных значений в обеих группах больных. В группе с удлиненным интервалом QTc эти показатели оказались еще ниже, чем у больных с нормальным интервалом QTc (табл. 1).

Снижение BCP по данным СХМ является фактором риска смерти от сердечно-сосудистых причин в общей популяции людей старшего возраста, а у больных молодого возраста — фактором развития кардиальной патологии. Удлинение интервала QTc у больных со сниженной BCP ухудшает прогноз. Возможно развитие угрожающих жизни аритмий и наступление внезапной смерти.

У больных с удлиненным интервалом QTc на фоне химиотерапии отмечено статистически значимое снижение показателей внутрисердечной гемодинамики по данным ЭхоКГ: фракции наполнения (ФН) и фракции расслабления (ФР) левого желудочка (ЛЖ). Это свидетельствует о наличии скрытой диастолической дисфункции и возможном развитии сердечной недостаточности в отдаленный срок после противоопухолевого лечения. В группе больных с нормальным интервалом QTc ФНЛЖ составила 60,3 % (диапазон 52,1–70,8 %), а в группе с удлиненным интервалом QTc — 48,4 % (диапазон 43,8–53,9 %) ($p = 0,003$). ФРЛЖ при нормальном QTc — 37,7 % (диапазон 28,2–56,1 %), а при удлиненном QTc — 17,4 % (диапазон 13,7–25,2 %) ($p < 0,001$).

В отдаленный срок после окончания химиотерапии у больных с удлиненным интервалом QTc отмечено усиление слабости, что снижало качество жизни и трудоспособность излеченных пациентов. Статистически значимых изменений других исследуемых параметров на 3-м визите не отмечено.

Необходимо также отметить статистически значимое снижение показателей систолической функции ЛЖ при ЭхоКГ на фоне проведения химиотерапии. У больных в разные периоды обследования происходило постепенное снижение сердечного индекса (СИ), сердечного выброса (СВ) и фракции изгнания (ФИ) ЛЖ. До химиотерапии СИЛЖ у обследованных больных составлял 2,93 л/мин/м² (диапазон 2,47–3,62 л/мин/м²), в последующем произошло его снижение до 2,77 л/мин/м² (диапазон 2,51–3,07 л/мин/м²) на фоне терапии и еще большее снижение до 2,4 л/мин/м² (диапазон 2,05–2,73 л/мин/м²) в отдаленный период ($p = 0,0001$). СВЛЖ до химиотерапии составил 5,56 л/мин (диапазон 4,0–6,2 л/мин), на фоне химиотерапии — 4,9 л/мин (диапазон 4,3–5,9 л/мин), в отдаленный период — 4,2 л/мин (диапазон 3,6–5,1 л/мин) ($p = 0,001$). ФИЛЖ до химиотерапии составляла 67,1 % (диапазон 61,9–75,3 %), на фоне химиотерапии снизилась до 66,9 % (диапазон 61,8–72,9 %), в отдаленный период после завершения химиотерапии — 64,5 % (диапазон 58,8–64,4 %) ($p = 0,034$). Снижение показателей систолической функции ЛЖ происходит в пределах допустимых значений, и на первый взгляд может показаться незначимым. Однако с учетом имеющейся скрытой диастолической дисфункции у больных в отдаленный срок после завершения химиотерапии возможно развитие тяжелой сердечной недостаточности.

Нами представлено изменение показателей BCP в зависимости от длительности интервала QTc и внутрисердечной гемодинамики на фоне химиотерапии. Эти данные могут использоваться в качестве предикторов кардиотоксичности на всех этапах противоопухолевого лечения, а также в отдаленный срок после его завершения.