

65. Richardson P.G., Weller E., Jagannath S. et al. Multicenter, phase I, dose-escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5713–9.
66. Sonneveld P., Hajek R., Nagler A. et al. Combined pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib is highly effective in patients with recurrent or refractory multiple myeloma who received prior thalidomide/lenalidomide therapy. *Cancer* 2008;112(7):1529–37.
67. Gay F., Hayman S., Lacy M.Q. et al. Superiority of lenalidomide-dexamethasone versus thalidomide-dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2009;114(22). Abstr 3884.
68. Zonder J.A., Crowley J., Hussein M.A. et al. Superiority of lenalidomide (Len) plus high-dose dexamethasone (HD) compared to HD alone as treatment of newly-diagnosed multiple myeloma (NDMM): results of the randomized, double-blinded, placebo-controlled SWOG trial S0232. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2007;110(11). Abstr 77.
69. Rajkumar S.V., Jacobus S., Callander N.S. et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;doi:10.1016/S1470-2045(09)70284-0
70. Musto P., D'Auria F., Pietrantonio G. et al. First-line treatment of multiple myeloma in elderly patients: the GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto) multiple myeloma working party perspective. *Curr Drug Targets* 2009;10(10):906–22.
71. Attal M., Harousseau J.L., Marit G. et al. Lenalidomide after autologous transplantation for myeloma: First analysis of a prospective, randomized study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM 2005 02). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009;114(22). Abstr 529.
72. McCarthy Ph.L., Owzar K., Stadtmauer E.A. et al. Phase III Intergroup Study of Lenalidomide (CC-5013) versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant for multiple myeloma (CALGB 100104): Initial report of patient accrual and adverse events blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009;114(22). Abstr 3416.
73. Palumbo A., Cavallo F., Yehuda D.B. et al. A prospective, randomized study of melphalan, prednisone, lenalidomide (MPR) versus Melphalan (200 mg/m²) and autologous transplantation (Mel200) in newly diagnosed myeloma patients: An interim analysis blood. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009;114(22). Abstr 350.

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Р.И. Феоктистов¹, О.А. Щурова², Ю.Г. Аbugова², Ю.Ю. Дьяконова²,
О.В. Макарова^{1,2}, Н.В. Мякова^{1,2}, Н.Б. Сенякович², Е.В. Самочатова^{1,2}

¹ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии;

²Российская детская клиническая больница, Москва

Контакты: Роман Игоревич Феоктистов feoktistov-r@yandex.ru

В течение последнего десятилетия в клиниках России достигнуты значительные успехи в лечении лимфомы Ходжкина у детей. Однако применение доксорубина в сочетании с лучевой терапией на область средостения в случае первичного поражения медиастинальных лимфоузлов создает предпосылки к возникновению кардиомиопатии в различные сроки от окончания химиолучевого лечения. Мы оценили кардиальный статус у 42 пациентов с лимфомой Ходжкина, получивших химиолучевую терапию. Оценка проводилась на основании эхокардиографического исследования с оценкой фракций выброса и укорочения, данных электрокардиографического исследования с оценкой частоты и ритма сердечных сокращений, длительности интервала QTc. По завершении химиолучевой терапии у 5 (11,9%) пациентов выявлено снижение сократимости миокарда левого желудочка, что требует проведения мониторинга и дальнейшего наблюдения кардиолога.

Ключевые слова: дети, подростки, болезнь Ходжкина, кардиотоксичность

CARDIAC TOXICITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH HODGKIN LYMPHOMA AFTER CHEMORADIOTHERAPY

R.I. Feoktistov¹, O.A. Schurova², J.G. Abugova², J.Yu. Dyakonova²,
O.V. Makarova^{1,2}, N.V. Myakova^{1,2}, N.B. Senyakovich², E.V. Samochatova^{1,2}

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow; ²Russian Children Clinical Hospital, Moscow

During the last decade in Russian clinics significant success in treatment of children with Hodgkin lymphoma has been reached. However, the using of doxorubicin in combination with mediastinal radiotherapy in cases of initial mediastinum involvement contributes to cardiomyopathy occurrence in different time from ending therapy. We have evaluated the cardiac status in 42 children with Hodgkin lymphoma after chemoradiotherapy. Evaluation of cardiac function was performed using standard M-mode echocardiography (with calculation ejection fraction- EF, left ventricular shortening fraction — FS) and electrocardiography with estimation of rate, rhythm and QTc duration. Reduced contractility was detected in 5 (11.9%) children after chemoradiotherapy, that requires cardiac function monitoring and cardiologist's consultation.

Key words: children, adolescents, Hodgkin lymphoma, cardiac toxicity

Принципиальными элементами существующих программ лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ) являются полихимиотерапия и лучевая (ЛТ) терапия. На протяжении длительного времени в большинстве детских специализированных клиник России использовался протокол лечения ЛХ DAL-HD-90, разработанный немецкими детскими онкогематологами и показавший высокую эффективность: 5-летняя бессобытийная выживаемость составила 91% у девочек и 89% — у мальчиков, общая выживаемость — в обеих группах 98% [1]. В настоящее время основной целью при разработке новых программ лечения ЛХ является снижение частоты развития осложнений, обусловленных терапией. Был разработан и внедрен в клиническую практику новый протокол лечения — GPOH-2002, в котором прокарбазин — как основная причина развития тестикулярной дисфункции — заменен на дакарбазин, не уступающий первому в противоопухолевой эффективности. Кроме того, согласно протоколу GPOH-2002 доза ЛТ на пораженные лимфоидные области для всех терапевтических групп составляет 20 Гр (при наличии остаточной опухоли объемом > 100 мл проводится облучение в дозе 30 Гр) [1].

Тем не менее значимым осложнением терапии ЛХ остается кардиотоксичность, встречающаяся у 13% пациентов [2]. В современных протоколах лечения ЛХ у детей (DAL-HD-90, GPOH-2002) основным фактором, способствующим возникновению повреждения миокарда, наряду с доксорубицином (кумулятивная доза 160 мг/м²), служит ЛТ на лимфатические узлы (ЛУ) средостения. Лучевое повреждение миокарда является дозозависимым и может усиливать антрациклиновую кардиотоксичность, выступая в этом случае фактором риска [3].

Кардиотоксический эффект антрациклинов может возникнуть на любой стадии лечения. Выделяют острую, подострую и хроническую антрациклиновую кардиотоксичность [4]. Острая кардиотоксичность развивается во время или непосредственно после введения антрациклинов и проявляется аритмией, снижением сократимости левого желудочка (ЛЖ), появлением выпота в перикарде. Пик развития подострой кардиотоксичности приходится на 1—3-й месяцы после прекращения терапии антрациклинами. Наиболее типичными проявлениями являются временные эпизоды дисфункции ЛЖ и синдром миокардита и (или) перикардита. Хроническая (поздняя) кардиотоксичность обычно развивается через несколько лет после лечения основного заболевания, может быть субклинической или прогрессировать с развитием клинических симптомов застойной сердечной недостаточности. К проявлениям хронической антрациклиновой кардиотоксичности относят изменения, обнаруженные при выполнении электрокардио-

граммы (ЭКГ) в виде аритмий, нарушения проводимости. По данным эхокардиографии (ЭхоКГ), могут выявляться систолическая или диастолическая дисфункция ЛЖ, а также снижение сократимости миокарда ЛЖ [3, 5].

В настоящее время определены факторы риска развития антрациклиновой кардиотоксичности: разовая и суммарная доза антрациклинов, их экспозиция, комбинация с другими противоопухолевыми препаратами, сопутствующее прямое облучение сердца, пол и возраст пациентов [5, 6]. Принято считать, что кумулятивная доза доксорубицина 500 мг/м² является пороговой и превышение ее приводит к значительному увеличению частоты развития антрациклиновой кардиотоксичности [3], однако клинические проявления могут возникать уже при кумулятивной дозе 200—300 мг/м² [7].

Главным патогенетическим механизмом антрациклиновой кардиотоксичности является генерация свободных радикалов кислорода, повреждающих клеточные энзимы, нуклеиновые кислоты и липиды. Вследствие высокой аффинности доксорубицина к железу происходит образование комплекса доксорубин—железо, способного связываться с клеточной ДНК и приводить к перекисному повреждению последней. Данные об участии комплекса доксорубин—железо в поражении кардиомиоцитов способствовали изучению хелаторов железа как возможных кардиопротекторов [3]. Клинические данные ряда авторов подтверждают роль дексразоксана в уменьшении риска развития поздней кардиотоксичности [8, 9]. Однако появившиеся в литературе сообщения о возможном повышении риска развития миелодиспластического синдрома (острого миелобластного лейкоза) у пациентов с ЛХ, получивших терапию циклами ABVE (адриамицин, блеомицин, винбластин, этопозид) или ABVE-PC (адриамицин, блеомицин, винбластин, этопозид, преднизолон, циклофосфан) с использованием дексразоксана [10], затрагивают вопрос о целесообразности дальнейшего применения этого препарата при лечении ЛХ.

Патоморфологически повреждение кардиомиоцитов антрациклинами характеризуется потерей миофибрилл и вакуольной дегенерацией клеток с расширением саркоплазматического ретикула и Т-трубочек [4]. Морфологические изменения миоцитов выявляются практически у всех пациентов, получивших более 240 мг/м² доксорубицина [3].

Главной причиной лучевого поражения сердца считается повреждение облучением эндотелия его сосудов с последующим нарушением микроциркуляции, развитием ишемии и фиброза. Фактором риска развития кардиальных нарушений считают ЛТ на область средостения в дозе ≥40 Гр [4, 5]. Основными проявлениями лучевого пораже-

ния сердца являются утолщение перикарда ≥ 7 мм, гидроперикард, утолщение и деформация клапанного аппарата, нарушения функции синусового и атриовентрикулярного узлов [3, 4]. Клинические признаки кардиотоксичности, индуцированной ЛТ, обычно проявляются через 5–10 лет после ее окончания [11].

Помимо клинического обследования, в качестве основных методов диагностики поражения сердца используют стандартную и 24-часовую ЭКГ. Более информативной является ЭхоКГ, позволяющая оценить сократимость миокарда: фракции выброса (ФВ) и укорочения (ФУ) [3, 5].

Повышенный уровень кардиальных тропонинов Т и I (с-TnT и с-TnI) в сыворотке крови является специфическим маркером поражения миокарда и может служить прогностическим фактором риска развития поздней кардиотоксичности [12].

Несмотря на используемые в протоколах DAL-HD-90 и GPOH-2002 подпороговые дозы доксорубина и ЛТ, мы посчитали важным провести оценку кардиального статуса детей, больных ЛХ.

Цель исследования — оценка кардиального статуса у пациентов с ЛХ, не имеющих клинических симптомов нарушения сердечной функции, находящихся в ремиссии по основному заболеванию, с помощью неинвазивных методик.

Задачи исследования — оценка частоты регистрации ЭКГ-, ЭхоКГ- и лабораторных нарушений у пациентов с ЛХ во время проведения антрациклинсодержащей химиотерапии (ХТ) и по ее окончании; оценка влияния ЛТ на риск развития кардиотоксичности.

Исследование проводилось на базе отделения онкогематологии Российской детской клинической больницы (РДКБ).

Материалы и методы

Оценка острой кардиотоксичности

В 2006 г. с целью оценки риска возникновения острой кардиотоксичности у пациентов с ЛХ на фоне проведения антрациклинсодержащей ХТ по протоколу DAL-HD-90 было проведено пилотное исследование.

Под наблюдением находились 5 пациентов (4 девочки и 1 мальчик) с ЛХ в возрасте от 13,6 до 15,9 (медиана 15,2) года, госпитализированных в РДКБ. Включенные в исследование дети получали терапию по протоколу DAL-HD-90. Доксорубин вводили в 1-й и 15-й дни индукционных циклов (двух ОРРА — винкристин, прокарбазин, преднизолон, адриамицин у девочек или двух ОЕРА — винкристин, этопозид, преднизолон, адриамицин у мальчика) в дозе 40 мг/м² внутривенно 4-часовой инфузией, всего 4 введения. С целью профилактики возникновения поздней кардиотоксичности у 4 пациентов на разных этапах ХТ перед инфузией антрациклина был введен кардиоксан в дозе 500 мг/м² (не более 1000 мг).

Исходно и на этапах ХТ детям проводили клиническую оценку функции сердца, ЭКГ, ЭхоКГ и лабораторное определение уровня с-TnI.

ЭхоКГ осуществлялась на ультразвуковом аппарате SONOS 5500 («Agilent technologies — HP», США) в М-, В- и доплеровском режимах по стандартным методикам. Оценивали морфометрические и объемные показатели сердца. ЭхоКГ выполнялось до и через сутки после введения доксорубина.

Регистрация ЭКГ проводилась на электрокардиографе CARDIOVIT AT — 2 plus («Schiller», Швейцария) в 6 стандартных и усиленных отведениях от конечностей и 6 грудных отведениях до и через сутки после введения доксорубина.

Уровень с-TnI как маркера повреждения миокарда оценивали с помощью иммуноферментного анализа через 24 ч после введения доксорубина. Нормальным считали содержание сывороточного с-TnI < 1 мкг/л.

У 1 пациента перед проведением ХТ был выявлен гидроперикард (> 1 см у верхушки), который разрешился на фоне проведения терапии. У того же больного по данным ЭКГ после первого введения доксорубина (с предварительным введением кардиоксана) на фоне развития брадикардии до 46 ударов в минуту отмечалось удлинение интервала QT (+0,20"), что потребовало проведения медикаментозной терапии.

В остальных случаях клинических и ЭКГ-признаков нарушения функции сердца, а также значимого снижения сократимости по данным ЭхоКГ на диагностическом этапе и в процессе проведения терапии не зарегистрировано.

Всего проведено 13 проб на определение уровня с-TnI, из которых 8 оценивалось после протективного введения кардиоксана перед доксорубином и 5 — без использования кардиоксана. Во всех случаях содержание с-TnI составило < 0,02 мкг/л, т.е. не превышало референсные значения.

Оценка хронической кардиотоксичности

В 2005–2009 гг. проводилось катamnестическое наблюдение за 42 пациентами, получившими терапию по поводу ЛХ, включающее в том числе оценку кардиального статуса. Время от окончания химиолучевой терапии на момент обследования составило от 1 мес до 9,1 (медиана 0,85) года.

Среди детей с ЛХ были 21 (50%) мальчик и 21 (50%) девочка в возрасте от 4,3 до 17,9 (медиана на момент обследования 15,8) года. Гистологические варианты ЛХ распределялись следующим образом: смешанно-клеточный вариант — 19 (45,2%), нодулярный склероз — 17 (40,5%), лимфоидное истощение — 1 (2,4%), неустановленный гистологически вследствие выраженных некробиотических процессов в биопсийном материале — 5 (11,9%). В соответствии с системой стадирования по Энн-Арбор [13] пациенты распределились следующим обра-

зом: II стадия — 8 (19,1%), III — 15 (35,7%), IV — 19 (45,2%). В-симптомы встречались у 31 (73,8%) больного. Первичное поражение ЛУ средостения диагностировано у 37 (88,1%) человек.

32 (76,2%) пациентам проведена терапия по протоколу DAL-HD-90 и 10 (23,8%) — по протоколу ГРОН-2002.

Кумулятивная доза антрациклинов составила 200 мг/м² у 1 пациента (проведен цикл ABVD — адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин по месту жительства), 160 мг/м² — у 39, 120 мг/м² — у 2, которым одно введение доксорубина не проводилось в связи с развитием ЭКГ-признаков острой кардиотоксичности и аллергической реакции.

С целью профилактики развития кардиотоксичности кардиоксан применялся у 17 (40,5 %) детей.

ЛТ на область средостения проведена 39 пациентам (в дозе 20 Гр — 6 человек, 25 Гр — 11, 30 Гр — 15, 35 Гр — 7), 3 больным без инициального поражения медиастинальных ЛУ облучения средостения не проводилось. Однако при отсутствии поражения медиастинальных ЛУ, но распространенных стадиях заболевания мы считали целесообразным проведение ЛТ на область средостения.

Исследование кардиального статуса включало клиническую оценку функции сердца, ЭКГ, ЭхоКГ.

Таблица 1. Выявленные нарушения кардиального статуса

Показатель	Число случаев (n=42)
ЭКГ:	
нарушение ритма (эктопический правопредсердный)	13
нарушение ЧСС (с учетом возрастных критериев):	
тахикардия	6
брадикардия	11
удлинение интервала QT	4
нарушение проводимости	0
снижение вольтажа комплекса QRS	8
признаки перегрузки камер сердца:	
правого предсердия	4
левого желудочка	2
ЭхоКГ:	
снижение контрактильной способности миокарда (ФВ < 60%, ФУ < 30%)	5
гидроперикард (> 5 мм)	9
утолщение перикарда	0
изменения клапанного аппарата	0

Таблица 2. Зависимость возникновения нарушений от кумулятивной дозы антрациклинов (КДА)

Показатель	120 (n=2)	КДА, мг/м ² 160 (n=39)	200 (n=1)
Удлинение интервала QT	1	3	0
ЭКГ-признаки перегрузки камер сердца	0	5	1
Снижение сократимости	1	4	0
Гидроперикард	1	8	0

ЭхоКГ проводилось на ультразвуковом аппарате SONOS 5500 («Agilent technologies — HP», США) в положении пациента лежа на спине или на левом боку после 5 мин покоя. Исследование выполняли на аппарате в М-, В- и доплеровском режимах по стандартным методикам. Оценка сократимости миокарда ЛЖ осуществлялась на основании величины расчетных индексов ФВ и ФУ:

$$\text{ФВ (\%)} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО} \times 100\%,$$

где КДО — конечный диастолический объем ЛЖ, мл; КСО — конечный систолический объем ЛЖ, мл.

$$\text{ФУ (\%)} = (\text{КДР} - \text{КСР}) / \text{КДР} \times 100\%,$$

где КДР — конечный диастолический размер ЛЖ, см; КСР — конечный систолический размер ЛЖ, см.

ФВ < 60 %, а также ФУ ≤ 30 % оценивались как признаки снижения сократимости ЛЖ. Допплер-эхография сердца позволяла оценить состояние региональной сократимости, архитектуру сердца и крупных сосудов, структуру клапанного аппарата.

Регистрация ЭКГ проводилась на электрокардиографе CARDIOVIT AT — 2 plus («Schiller», Швейцария) в 6 стандартных и усиленных отведениях от конечностей и 6 грудных отведениях. Исследование выполняли в положении пациента лежа на спине после 5 мин покоя и в ортостазе. Расшифровка электрокардиограмм проводилась

в соответствии с возрастными критериями. Интервал QT (QRST) измерялся в секундах от начала комплекса QRS (зубец Q или R) до конца зубца T [14]. Интервал RR определяли как время в секундах между вершинами двух соседних зубцов R. Оценивалась продолжительность интервала QT, коррелированного на частоту сердечных сокращений — ЧСС (QTc).

Достоверность различия сравниваемых показателей определяли методами непараметрической статистики (2). Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica for Windows V.6. Достоверными полученные результаты считали в случае $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенного катанестического исследования представлены в табл. 1.

Снижение сократительной способности миокарда выявлено у 5 пациентов, причем у 2 из них по данным ЭКГ определялось

удлинение интервала QT. Поскольку нарушения ритма, ЧСС, а также изменения вольтажа комплекса QRS являются неспецифическими признаками, на возникновение которых влияет ряд факторов, дальнейший анализ этих характеристик мы не проводили.

Изменения функции сердца зафиксированы также у пациентов, получивших антрациклины в кумулятивной дозе 120 мг/м² (табл. 2).

Нами проанализирована зависимость возникновения нарушений от ряда факторов: пола, возраста начала терапии, времени после ее окончания, использования кардиоксана, дозы ЛТ (табл. 3–7).

У девочек достоверно чаще регистрировали гидроперикард, а также удлинение интервала QT ($p < 0,05$). Зависимости возникновения снижения сократимости миокарда ЛЖ от пола не выявлено (см. табл. 3).

Снижение сократимости миокарда ЛЖ, а также удлинение интервала QT зарегистрированы у пациентов, возраст которых на момент начала терапии был старше 12 лет (см. табл. 4).

Изменения функции сердца зафиксированы у пациентов на различных сроках после окончания химиолучевой терапии (см. табл. 5).

Использование кардиоксана в процессе проведения ХТ (см. табл. 6) не привело к статистически достоверному снижению частоты развития нарушения сократительной способности миокарда, в то же время в группе пациентов, получивших кардиоксан, достоверно чаще регистрировалось возникновение гидроперикарда ($p < 0,05$).

У больных, получивших ЛТ на область средостения в суммарной очаговой дозе ≥ 30 Гр достоверно чаще отмечалось снижение контрактильной способности миокарда ЛЖ, $p < 0,05$ (см. табл. 7).

Таблица 3. Зависимость возникновения нарушений от пола

Показатель	Пол		P
	муж. (n=21)	жен. (n=21)	
Удлинение интервала QT	0	4	0,035
ЭКГ-признаки перегрузки камер сердца	5	1	0,077
Снижение сократимости	2	3	0,633
Гидроперикард	1	8	0,008

Таблица 4. Зависимость возникновения нарушений от возраста начала терапии

Показатель	Возраст начала терапии, годы		
	0–5 (n=3)	6–11 (n=11)	12–17 (n=28)
Удлинение интервала QT	0	0	4
ЭКГ-признаки перегрузки камер сердца	0	4	2
Снижение сократимости	0	0	5
Гидроперикард	0	1	8

Таблица 5. Зависимость возникновения нарушений от времени окончания терапии

Показатель	Время от окончания терапии, годы			
	0–0,5 (n=17)	0,5–1 (n=8)	1–3 (n=12)	> 3 (n=5)
Удлинение интервала QT	1	0	3	0
ЭКГ-признаки перегрузки камер сердца	1	0	3	2
Снижение сократимости	2	1	1	1
Гидроперикард	4	2	3	0

Таблица 6. Влияние применения кардиоксана на кардиальный статус пациентов после химиолучевой терапии

Показатель	Применение кардиоксана		P
	да (n=17)	нет (n=25)	
Удлинение интервала QT	2	2	0,683
ЭКГ-признаки перегрузки камер сердца	0	6	0,029
Снижение сократимости	2	3	0,981
Гидроперикард	7	2	0,01

Таблица 7. Влияние дозы ЛТ на кардиальный статус пациентов после химиолучевой терапии

Показатель	Доза ЛТ, Гр		P
	< 30 (n=20)	≥ 30 (n=22)	
Удлинение интервала QT	1	3	0,341
ЭКГ-признаки перегрузки камер сердца	3	3	0,899
Снижение сократимости	0	5	0,023
Гидроперикард	6	3	0,196

Заключение

Предлагаемая в протоколах DAL-HD-90 и GPOH-2002 доза доксорубина, а также режим его введения не приводят к острой альтернции миокарда, однако полностью не предупреждают развитие кардиотоксичности, что согласуется с результатами исследований И.В. Бегуна и соавт. [15], показавших на примере пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом дозозависимый характер нарастания уровня сывороточного с-TnI при превышении кумулятивной дозы антрациклинов (даунорубин) в 180 мг/м².

Мы не получили убедительных данных о влиянии кардиоксана на риск возникновения поздней кардиотоксичности у больных ЛХ, что, возможно, связано с лучевым поражением сердца. В исследовании продемонстрировано, что ЛТ на область средостения в дозе ≥ 30 Гр является критической в плане возникновения нарушения сократительной способности миокарда. Нарушения кардиального статуса наблюдались на разных сроках после окончания химиолучевой терапии

и в большинстве случаев имели место у девочек, возраст которых на момент начала терапии был старше 12 лет.

Нам не встретились аналогичные отечественные работы, посвященные оценке кардиального статуса у детей с ЛХ, получивших терапию по протоколам DAL-HD-90 и GPOH-HD-2002. По данным G. Schellong [16], у пациентов, пролеченных по протоколам DAL-HD, кардиомиопатии не возникали (вероятно, имеется в виду развитие застойной сердечной недостаточности), что связано с низкой кумулятивной дозой антрациклинов (160 мг/м²). По нашим данным, у детей и подростков с ЛХ по окончании терапии в 11,9% случаев отмечается снижение сократительной способности миокарда, требующее медикаментозной коррекции и наблюдения кардиолога.

В связи с этим включение оценки кардиального статуса неинвазивными и доступными методами диагностики (ЭКГ, ЭхоКГ) в план обследования асимптоматических пациентов с ЛХ при катamnестическом наблюдении является необходимым.

Л и т е р а т у р а

1. Treatment recommendations for children and adolescents with Hodgkin's lymphoma in Russia based on the experiences of the DAL/GPOH-HD Trials suggested by Dieter Koerholz, Halle; Guenther Schellong, Muenster; Wolfgang Doerffel, Berlin with a Radiotherapy manual (Appendix) by Karin Dieckmann, Richard Poetter. Vienna, 2007.
2. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. Elsevier academic press, 2005.
3. Тимаков А.М. Поздние кардиотоксические эффекты химиолучевой терапии у детей с гемобластозами и другими злокачественными заболеваниями. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994.
4. Bricker J.T., Green D.M., D'Angio G.J. Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer. NY: Wiley-Liss, Inc, 1994.
5. Тарасевич Р.А., Бегун И.В. Проблема антрациклиновой кардиотоксичности противоопухолевой терапии в детском возрасте. Вopr гематол онкол иммунопатол педиатр 2005;4(1):58—64.
6. Hoppe R.T., Mauch P.T., Armitage J.O. et al. Hodgkin lymphoma. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
7. Altman A.J. Supportive care of children with cancer. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2004.
8. Elbl L., Hrstkova H., Tomaskova I. et al. Late anthracycline cardiotoxicity protection by dexrazoxane (ICRF-187) in pediatric patients: echocardiographic follow-up. Support Care Cancer 2006;14(2):128—36.
9. Mladovicova B., Fotinova A., Petrasova H. et al. Signal-averaged electrocardiography in survivors of Hodgkin's disease treated with and without dexrazoxane. Neoplasma 2001;48(1):61—5.
10. Tebbi C.K., London W.B., Friedman D. et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. J Clin Oncol 2007;25(5):493—500.
11. Aleman B.M., van den Belt-Dusebout A.W, De Bruin M.L. et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. Blood 2007;109:1878—86.
12. Lipshultz S.E., Rifai N., Dalton V.M. et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 2004;351:145—53.
13. Румянцев А.Г., Самочатова Е.В. Гематология/онкология детского возраста. М.: Медпрактика-М, 2004.
14. Мурашко В.В., Струтынский А.В. Электрокардиография. М.: Медпресс, 2000.
15. Бегун И.В., Тарасевич Р.А., Папкевич И.И. и др. Инструментальные показатели сердечной функции и уровень сывороточного тропонина I у детей с острым промиелоцитарным лейкозом на этапах полихимиотерапии. Мед журн 2005;4:18—20.
16. Schellong G. The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: the experience of the German—Austrian Study-Group since 1978. Ann Oncol 1996;7(4):67—72.