

**Р.И. Феоктистов<sup>2</sup>, О.А. Щурова<sup>1</sup>, Ю.Г. Абугова<sup>1</sup>,  
Ю.Ю. Дьяконова<sup>1</sup>, О.В. Макарова<sup>1,2</sup>, Н.В. Мякова<sup>1,2</sup>,  
Н.Б. Сенякович<sup>1</sup>, Е.В. Самочатова<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Российская детская клиническая больница, Москва

<sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва

## Кардиотоксичность химиолучевой терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков

В течение последнего десятилетия в клиниках России достигнуты значительные успехи в лечении лимфомы Ходжкина у детей. Однако применение доxorубина в сочетании с лучевой терапией на область средостения в случае первичного поражения медиастинальных лимфоузлов создает предпосылки к возникновению кардиомиопатии в различные сроки после окончания химиолучевой терапии. У 42 пациентов, получивших химиолучевую терапию, мы определяли кардиальный статус на основании эхокардиографического исследования (ЭХО-КГ) с оценкой фракций выброса (EF) и укорочения (FS), данных электрокардиографии (ЭКГ), частоты и ритма сердечных сокращений, длительности интервала QTк. По завершении химиолучевой терапии у 5 (11,9%) пациентов выявлено снижение сократимости миокарда левого желудочка, что требует мониторинга и наблюдения у кардиолога.

**Ключевые слова:** дети, подростки, болезнь Ходжкина, кардиотоксичность.

**Контактная информация:** Феоктистов Роман Игоревич.

E-mail: feoktistov-r@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2011

**П**ринципиальные элементы существующих программ лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ) – полихимиотерапия и лучевая терапия. Длительное время в большинстве детских специализированных клиник России использовали протокол лечения ЛХ, разработанный немецкими детскими онкогематологами, – DAL-HD-90, показавший высокую эффективность: 5-летняя EFS составила 91% у девочек и 89% у мальчиков; OS в обеих группах – 98% (данные G. Schellong). В настоящее время усилия врачей направ-

**R.I. FEOKTISTOV, O.A. SHCHUROVA, Yu.G. ABUGOVA, Yu.Yu. DYAKONOVA, O.V. MAKAROVA, N.V. MYAKOVA, N.B. SENYAKOVICH, E.V. SAMOCHATOVA**

### Cardiotoxicity of radiochemotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents

Considerable strides have been made over the past ten years in Russian clinics in the treatment of Hodgkin's lymphoma in children. However, in the case of primary involvement of the mediastinal lymph nodes using doxorubicin in conjunction with radiotherapy in the mediastinal region may set the scene for the development of cardiomyopathy over varying lengths of time after completion of radiochemotherapy. In the group of 42 patients exposed to radiotherapy cardiac status was evaluated by echocardiography with estimation of ejection fraction and fractional shortening, electrocardiographic findings, frequency of heart beat and cardiac rhythm, duration of the QTk interval. After termination of radiochemotherapy 5 patients (11.9%) were found to have decreased left ventricular myocardial contractility, an event that requires monitoring and follow-up observation by a cardiologist.

**Key words:** children, adolescents, Hodgkin disease, cardiotoxicity.

лены на снижение частоты осложнений, обусловленных терапией. Разработан и внедрен в клиническую практику новый протокол лечения ЛХ – GPOH-2002, в котором прокарбазин как основная причина развития тестикулярной дисфункции заменен на *дакарбазин*, не уступающий первому в противоопухолевой эффективности. Кроме того, до 20 Гр уменьшена доза лучевой терапии на пораженные лимфоидные области (при наличии остаточной опухоли объемом более 100 мл доза лучевой терапии составляет 30 Гр) [1].

Тем не менее наиболее значимым осложнением терапии ЛХ остается кардиотоксичность, встречающаяся у 13% пациентов [2]. В современных протоколах терапии ЛХ у детей (DAL-HD-90, GPOH-2002) основные факторы, способствующие повреждению миокарда наряду с доксорубицином (кумулятивная доза – 160 мг/м<sup>2</sup>), – прямое облучение сердца при проведении лучевой терапии на лимфатические узлы средостения. Радиационное повреждение миокарда дозозависимо и может усиливать антрациклиновую кардиотоксичность, выступая в этом случае фактором риска [6].

Кардиотоксический эффект антрациклинов может возникнуть на любой стадии лечения. Выделяют острую, подострую и хроническую антрациклиновую кардиотоксичность [3]. Острая кардиотоксичность развивается во время или непосредственно после введения антрациклинов, проявляется аритмией, снижением сократимости левого желудочка, появлением выпота в перикарде. Пик развития подострой кардиотоксичности приходится на 1–3-й месяцы после прекращения терапии антрациклинами. Наиболее типичные проявления: временные эпизоды дисфункции левого желудочка, 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 на ЭКГ в виде аритмий, нарушения проводимости. По данным ЭХО-КГ могут быть выявлены систолическая или диастолическая дисфункция левого желудочка, снижение сократимости миокарда левого желудочка [4, 6].

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 [4, 12]. Принято считать, что пороговая кумулятивная доза доксорубицина – 500 мг/м<sup>2</sup>, ее превышение приводит к значительному повышению частоты развития антрациклиновой кардиотоксич-

ности [6], однако клинические проявления могут возникать при кумулятивной дозе в 200–300 мг/м<sup>2</sup> [5].

Главный патогенетический механизм антрациклиновой кардиотоксичности – генерация свободных радикалов, повреждающих клеточные энзимы, нуклеиновые кислоты и липиды. Вследствие высокой аффинности доксорубицина к железу происходит образование комплекса доксорубицин-железо, способного связываться с клеточной ДНК и приводить к перекисному повреждению последней. Данные об участии комплекса доксорубицин-железо в поражении кардиомиоцитов способствовали изучению хелаторов железа как возможных кардиопротекторов [6]. Клинические данные ряда авторов подтверждают роль дексразоксана в уменьшении риска развития поздней кардиотоксичности [9, 10]. Однако в литературе появились 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 [8], которые ставят вопрос о целесообразности дальнейшего применения этого препарата при лечении ЛХ.

Патоморфологически повреждение кардиомиоцитов антрациклинами характеризуется потерей миофибрилл и вакуольной дегенерацией клеток с расширением саркоплазматического ретикулума и Т-трубочек [3]. Морфологические изменения миоцитов выявляют практически у всех пациентов, получивших более 240 мг/м<sup>2</sup> доксорубицина [6].

Основной причиной лучевого поражения сердца считают повреждение облучением эндотелия сосудов сердца с последующим нарушением микроциркуляции, развитием ишемии и фиброза. Фактором риска развития кардиальных нарушений считают лучевую терапию на область средостения в дозе 40 Гр и более [3, 4]. Основные проявления радиационной болезни сердца: утолщение перикарда до 7 мм и более, гидроперикард, утолщение и деформация клапанного аппарата, нарушения функции синусового и атриовентрикулярного узла [3, 6]. Клинические признаки кардиотоксичности, индуцированной лучевой терапией, обычно проявляются через 5–10 лет после окончания лучевой терапии [7].

Помимо клинического обследования в качестве основных методов диагностики поражения сердца используют стандартную электрокардиографию и 24-часовую электрокардиографию. Более информативно эхо-кардиографическое исследование, позволяющее оценить сократимость миокарда – фракцию выброса (EF) и фракцию укорочения (FS).

Повышенный уровень кардиальных тропонинов Т и I (с-TnT и с-TnI) в сыворотке крови – специфический маркер поражения миокарда, который может служить прогностическим фактором риска развития поздней кардиотоксичности [11]. Несмотря на то что в протоколах DAL-HD-90 и GPOH-2002 используются подпороговые дозы доксорубина и лучевой терапии, мы посчитали важным провести оценку кардиального статуса у пациентов с ЛХ.

**Цель исследования:** оценка кардиального статуса у асимптоматических пациентов с ЛХ, находящихся в ремиссии по основному заболеванию, с помощью неинвазивных методик.

**Задачи исследования:** оценка частоты регистрации электро- и эхокардиографических, лабораторных нарушений у пациентов с ЛХ во время антрациклинсодержащей химиотерапии и по окончании терапии; оценка влияния лучевой терапии на риск развития кардиотоксичности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили на базе отделения онкогематологии Российской детской клинической больницы.

*Оценка острой кардиотоксичности.* В 2006 году с целью оценки риска возникновения острой кардиотоксичности у пациентов с ЛХ на фоне проведения антрациклинсодержащей химиотерапии по протоколу DAL-HD-90 проведено пилотное исследование.

Под наблюдением находились пять пациентов (четыре девочки и один мальчик) с ЛХ, госпитализированных в РДКБ. Дети, вошедшие в исследование, получали терапию по протоколу DAL-HD-90, в соответствии с которым доксорубин вводили в 1-й и 15-й дни индукционных циклов (двух ОРРА – у девочек или двух ОЕРА – у мальчиков) в дозе 40 мг/м<sup>2</sup> внутривенно путем 4-часовой инфузии (всего 4 введения). С целью профилактики возникновения поздней кардиотоксичности в части случаев перед инфузией антрациклина вводили кардиоксан в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> (не более 1000 мг).

Исходно и на этапах химиотерапии детям проводили клиническую оценку функции сердца, ЭКГ, ЭХО-КГ и лабораторное определение уровня сывороточного кардиального тропонина I (с-TnI).

Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате *Vivid* в М-, В- и доплеровском режимах по стандартным методикам. Оценивались морфометрические и объемные показатели сердца. ЭХО-КГ проводилось до и через сутки после введения доксорубина.

Регистрация ЭКГ проводилась на электрокардиографе *Cardiovit at-2 plus* в шести стандартных и уси-

ленных отведениях от конечностей и шести грудных отведениях до и через сутки после введения доксорубина.

Уровень сывороточного тропонина I, как маркера повреждения миокарда, оценивался иммуноферментным анализом через 24 ч после введения доксорубина. Нормальным считали содержание сывороточного с-TnI до 1 мкг/л.

У одного пациента перед проведением химиотерапии выявлен гидроперикард (более 1 см у верхушки), который разрешился на фоне проведения терапии. У этого же пациента, по данным ЭКГ, после первого введения доксорубина (с предварительным введением кардиоксана) на фоне брадикардии до 46 уд./мин отмечалось удлинение интервала QT (+0,20»), что потребовало проведения медикаментозной терапии. В остальных случаях клинических и электрокардиографических признаков нарушения функции сердца, а также значимого снижения сократимости по данным ЭХО-КГ на диагностическом этапе и на фоне проведения терапии зарегистрировано не было.

Всего проведено 13 проб на определение уровня с-TnI; 8 из них оценивали после протективного введения кардиоксана перед доксорубином; 5 проб – без использования кардиоксана. Во всех случаях содержание с-TnI составило менее 0,02 мкг/л, то есть не превышало референсные значения. Полученные результаты согласуются с данными ряда авторов (*И.В. Бегун, Р.А. Тарасевич*), продемонстрировавших, что нарастание уровня сывороточного с-TnI у пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом носит дозозависимый характер и регистрируется при превышении кумулятивной дозы антрациклинов (даунорубин) в 180 мг/м<sup>2</sup>.

*Оценка хронической кардиотоксичности.* В 2005–2009 годах мы проводили катамнестическое наблюдение за 42 пациентами, получившими терапию по поводу ЛХ, включая оценку кардиального статуса. Среди детей с ЛХ был 21 (50%) мальчик и 21 (50%) девочка в возрасте от 4,3 до 17,9 года (медиана возраста на момент обследования – 15,8 года). Гистологические варианты ЛХ среди данных пациентов: 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%) детей. Распределение пациентов в соответствии с системой стадирования по Ann-Arbor [14]: II ст. – 8 (19,1%), III ст. – 15 (35,7%), IV ст. – 19 (45,2%) детей. В-симптомы наблюдались у 31 (73,8%) пациента. Первичное поражение лимфоузлов средостения диагностировано у 37 (88,1%) человек. Терапия по протоколу DAL-HD-90 проведена 32 (76,2%); по протоколу GPOH-2002 – 10 (23,8%) пациентам.

Кумулятивная доза антрациклинов составила 200 мг/м<sup>2</sup> у одного пациента (проведен цикл ABVD по месту жительства); 160 мг/м<sup>2</sup> – у 39; 120 мг/м<sup>2</sup> – у двоих (у двоих пациентов одно введение доксорубина не проводили в связи с развитием ЭКГ-признаков острой кардиотоксичности и аллергической реакции). С целью профилактики развития кардиотоксичности у 17 (40,5%) детей применяли кардиоксан.

Лучевая терапия на область средостения проведена 39 пациентам: в дозе 20 Гр – 6; 25 Гр – 11; 30 Гр – 15; 35 Гр – 7 детям); троим пациентам облучение средостения не проводили. Время с момента окончания химиолучевой терапии до момента обследования составляло от 1 мес до 9,1 года (медиана – 0,85 года). Пациентам проводили клиническую оценку функции сердца, ЭКГ, ЭХО-КГ.

Эхокардиографическое исследование проводили на ультразвуковой установке *Vivid* в положении

пациента на спине или на левом боку, после 5 мин покоя. Исследование вели на аппарате в М-, В- и доплеровском режимах по стандартным методикам. Сократимость миокарда левого желудочка оценивали с помощью расчетных индексов – фракции выброса (EF) и фракции укорочения (FS):

$$EF (\%) = (КДО - КСО) / КДО \times 100\%;$$

где КДО – конечный диастолический объем левого желудочка (мл); КСО – конечный систолический объем левого желудочка (мл).

$$FS (\%) = (КДР - КСР) / КДР \times 100\%;$$

где КДР – конечный диастолический размер левого желудочка (см); КСР – конечный систолический размер левого желудочка (см).

**Таблица 1**  
**Выявленные нарушения кардиального статуса, n=42**

Исследование	Признак	Количество случаев
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
	ЭКГ-признаки перегрузки камер сердца:	
правого предсердия	4	
левого желудочка	2	
ЭХО-КГ	Снижение контрактильной способности миокарда (EF<60%, FS<30%)	5
	Гидроперикард (более 5 мм)	9
	Утолщение перикарда	0
	Изменения клапанного аппарата	0

**Таблица 2**  
**Зависимость возникновения нарушений от КДА**

Признак	120 мг/м <sup>2</sup> (n=2)	160 мг/м <sup>2</sup> (n=39)	200 мг/м <sup>2</sup> (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

**Таблица 3**  
**Зависимость возникновения нарушений от пола**

Признак	Мальчики (n=21)	Девочки (n=21)
Удлинение интервала QT	0	4
ЭКГ-признаки перегрузки камер сердца	5	1
Снижение сократимости	2	3
Гидроперикард	1	8

Величины  $EF < 60\%$ , а  $FS < 30\%$  свидетельствовали о снижении сократимости левого желудочка. Допплер-эхография сердца позволяла оценить состояние региональной сократимости, архитектуру сердца и крупных сосудов, структуру клапанного аппарата.

Регистрацию ЭКГ проводили на электрокардиографе *Cardiovit at-2 plus* в шести стандартных и усиленных отведениях от конечностей и шести грудных отведениях. Исследование вели в положении на спине после 5 мин покоя и в ортостазе. Расшифровку электрокардиограмм проводили в соответствии с возрастными критериями. Интервал QT (QRST) измеряли в секундах от начала комплекса QRS (зубца Q или R) до конца зубца T [13]; интервал RR – как время в секундах между вершинами двух соседних зубцов R. Оценивали продолжительность интервала QT, скорректированного на частоту сердечных сокра-

щений ( $QT_c$ ). Достоверность различия сравниваемых показателей определяли методами непараметрической статистики ( $\chi^2$ -квadrat). Статистическую обработку проводили с использованием программы *Statistica for Windows V. 6*. Полученные результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования представлены в сводной *таблице 1*. Снижение сократительной способности миокарда было выявлено у пяти пациентов, причем у двоих из них, по данным ЭКГ, определили удлинение интервала QT.

Поскольку нарушения ритма, частоты сердечных сокращений, а также изменения вольтажа комплекса QRS – неспецифические признаки, на возникновение которых влияет ряд факторов, мы не проводили дальнейший анализ этих характеристик.

Изменения функции сердца зарегистрированы у большинства пациентов, получивших антрациклины в кумулятивной дозе  $160 \text{ мг/м}^2$  (*табл. 2*).

Мы анализировали зависимость возникновения нарушений от ряда факторов – пола, возраста начала терапии, использования кардиоксана, дозы лучевой терапии (*табл. 3–6*). У девочек достоверно чаще регистрировали гидроперикард, удлинение интервала QT ( $p < 0,05$ ). Зависимость снижения сократимости миокарда левого желудочка от пола не выявлена. Достоверных различий между группами не выявлено, но в большинстве случаев ЭКГ- и ЭХО-КГ-признаки нарушения функции сердца возникли у пациентов в возрасте старше 12 лет на момент начала терапии.

Использование кардиоксана в процессе проведения химиотерапии не привело к статистически достоверному снижению частоты развития нарушения

Таблица 4

Зависимость возникновения нарушений от возраста начала терапии

Признак	0-5 лет (n=3)	6-11 лет (n=11)	12-17 лет (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

Влияние применения кардиоксана на кардиальный статус пациентов после химиолучевой терапии

Признак	Да (n=17)	Нет (n=25)
Удлинение интервала QT	2	2
ЭКГ-признаки перегрузки камер сердца	0	6
Снижение сократимости	2	3
Гидроперикард	7	2

Таблица 6

Влияние дозы лучевой терапии на кардиальный статус пациентов после химиолучевой терапии

Признак	До 30 Гр. (n=20)	30 Гр и выше (n=22)
Удлинение интервала QT	1	3
ЭКГ-признаки перегрузки камер сердца	3	3
Снижение сократимости	0	5
Гидроперикард	6	3

сократительной способности миокарда, в то же время в группе пациентов, получивших кардиоксан, достоверно чаще регистрировали гидроперикард ( $p < 0,05$ ).

У пациентов, получивших лучевую терапию на область средостения в СОД 30 Гр и более, достоверно чаще регистрировали снижение контрактильной способности миокарда левого желудочка ( $p < 0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

Доза доксорубина, предлагаемая в протоколах DAL-HD-90 и GPOH-2002, а также режим его введения не приводят к острой альтернации миокарда, однако полностью не предупреждают развитие кардиотоксичности. Применение кардиоксана в процессе антрациклинсодержащей химиотерапии не влияет на риск возникновения поздней кардиотоксичности, что, возможно, связано с лучевым поражением сердца. В исследовании продемонстрировано, что лучевая терапия на область средостения в дозе 30 Гр и более – критическая в плане возникновения нарушения сократительной способности миокарда. По окончании терапии нарушения в кардиальном статусе в большинстве случаев возникли у девочек в возрасте старше 12 лет на момент начала терапии.

Несмотря на подпороговые дозы антрациклинов и лучевой терапии в протоколах DAL-HD-90 и GPOH-2002, у пациентов с лимфомой Ходжкина по окончании химиолучевой терапии в 11,9% случаев мы зарегистрировали снижение сократительной способности миокарда, требующее медикаментозной коррекции и наблюдения кардиолога. В этой связи необходимо включение оценки кардиального статуса неинвазивными и доступными методами диагностики (ЭКГ, ЭХО-КГ) в план обследования асимптоматических пациентов с ЛХ при катamnестическом наблюдении.

## Литература

1. Koerholz D., Schellong G., Doerffel W., Dieckmann K., Poetter R. Treatment Recommendations for Children and Adolescents with Hodgkin's Lymphoma in Russia. 2007.
2. Lanzkowsky Ph. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 2005.
3. Bricker J.T., et al. Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer. 1994.
4. Тарасевич Р.А., Бегун И.В. Проблема антрациклиновой кардиотоксичности противоопухолевой терапии в детском возрасте // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2005, 4 (1): 58–64.
5. Arnold J. Altman. Supportive care of children with cancer. 2004.
6. Тумаков А.М. Поздние кардиотоксические эффекты химиолучевой терапии у детей с гемобластомами и другими злокачественными заболеваниями / Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1994.
7. Berthe M.P. Aleman., et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. Blood. 2007; 109 (5):1878-86.
8. Tebbi C.K., et al. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrom and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. J Clinical Oncology 2007; 25 (5):493–500.
9. Elbl L., Hrstkova H., Tomaskova I., Michalek J. Late anthracycline cardiotoxicity protection by dexrazoxane (ICRF-187) in pediatric patients: echocardiographic follow-up. Support Care Cancer 2006; 14 (2): 128–36.
10. Mladosiivicova B., et al. Signal-averaged electrocardiography in survivors of Hodgkin's disease treated with and without dexrazoxane. Neoplasma 2001; 48 (1): 61–5.
11. Lipshultz S.E., et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. The New England J medicine 2004; 351: 145–53.
12. Richard T. Hoppe et al. Hodgkin Lymphoma. 2007.
13. Мурашко В.В., Струтынский А.В. Электрокардиография. – М., 2000.
14. Румянцев А.Г., Самочатова Е.В. Гематология/онкология детского возраста. – М., 2004.