

УДК 614.25:616-006.441-07-08:615.28

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СОЧЕТАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ХИМИОТЕРАПИИ НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМЫ В ПРАКТИКЕ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

Г. В. Киселева, Ф. Ислам

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF COMBINED COMPLICATIONS OF CHEMOTHERAPY IN NON-HODGKIN LYMPHOMA PATIENT IN GENERAL PRACTICE

G. V. Kiseleva, F. Islam

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

© Г. В. Киселева, Ф. Ислам, 2015 г.

В статье представлен клинический случай наблюдения пациентки с токсической кардиомиопатией и орофарингеальным кандидозом на фоне химиотерапии антибиотиком антрациклинового ряда (доксорибицином).

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, антрациклины, токсическая кардиомиопатия, орофарингеальный кандидоз.

The article presents the observation of patients with toxic cardiomyopathy and oropharyngeal candidiasis after chemotherapy with anthracyclines, particularly with «doxorubicin»

Keywords: non-Hodgkin lymphoma, anthracyclines, toxic cardiomyopathy, oropharyngeal candidiasis, doxorubicin.

Введение. Неходжкинские лимфомы — это группа заболеваний, характеризующихся моноклональной пролиферацией атипичных лимфоидных клеток в лимфолеткулярных зонах [1].

Значительное увеличение заболеваемости неходжкинской лимфомой произошло в течение последних 4 лет. Количество заболевших увеличилось более чем на 80% по сравнению с 1973 г. В 2001 г. По оценкам специалистов зарегистрировано 56 200 новых случаев, из которых 26 300 закончились летальным исходом.

Большинство неходжкинских лимфом (от 80 до 85%) происходят из В-клеток, в остальных случаях источником опухоли являются Т-клетки или натуральные киллеры.

Причина возникновения неходжкинских лимфом неизвестна, хотя имеются убедительные признаки вирусной природы заболевания (например, вирус Т-клеточного лейкоза/лимфомы человека, вирус Эпштейна—Барр, ВИЧ). Факторами риска развития неходжкинских лимфом являются иммунодефицитное состояние (вторичная посттрансплантационная иммуносупрессия, СПИД, первичные иммунные заболевания, терапия иммуносупрессорами), воздействие некоторых химических соединений.

У многих больных заболевание манифестирует бессимптомной периферической лимфаденопатией. Увеличение лимфатических узлов явля-

ется наиболее распространенным проявлением лимфомы. Симптомы могут также включать лихорадку, ночную потливость, потерю веса и хроническую усталость.

Гистологическими критериями диагностики при биопсии являются нарушение нормальной структуры лимфатического узла и инвазия капсулы, а также обнаружение в расположенной рядом жировой ткани характерных опухолевых клеток. Иммунофенотипирование позволяет выявить природу клеток, идентифицирует специфические подтипы, а также определяет прогноз и тактику ведения больного.

Наличие панлейкоцитарного антигена CD45 помогает исключить метастатический рак, который нередко обнаруживается при дифференциальной диагностике недифференцированных типов рака.

Лечение неходжкинской лимфомы значительно варьирует в зависимости от клеточного типа лимфомы.

Химиотерапия является краеугольным камнем лечения лимфом. Комбинированные схемы сочетают в себе использование антибиотиков антрациклинового ряда (антрациклинов) и глюкокортикостероидов. Однако использование данного метода лечения часто сопровождается развитием нежелательных побочных эффектов. В данной статье мы рассмотрим только два наиболее часто

встречающихся из них, это кардиотоксический эффект и оральный кандидоз.

Антибиотики антрациклинового ряда, такие как доксорубин и идарубин, остаются важным классом химиотерапевтических агентов. К сожалению, возможность их эффективного применения ограничивается суммарной дозой, при которой развивается кардиотоксичность, приводящая к возникновению необратимой сердечной недостаточности.

Антрациклиновые антибиотики появились в 1950-х гг., когда из почвенной бактерии *Streptomyces peucetius* был выделен доксорубин [2].

Несмотря на то, доксорубин стал одним из наиболее эффективных химиотерапевтических агентов, было отмечено, что его использование часто провоцировало развитие сердечной недостаточности [3, 4].

Последующие исследования, связанные с оценкой изменений фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на фоне химиотерапии антрациклинами, подтвердили совокупное дозозависимое снижение ФВ ЛЖ, особенно при суммарных дозах доксорубина более 350 мг/м^2 [5, 6].

По влиянию на кардиомиоциты токсический эффект можно разделить на два основных типа [7]. Тип I кардиотоксичности вызван смертью кардиомиоцитов, вследствие некроза или апоптоза. Тип II кардиотоксичности вызван дисфункцией кардиомиоцитов. Понимание этиологии токсического эффекта позволило развить превентивные стратегии направленные на предотвращение нежелательных эффектов.

Как было отмечено выше, наибольшим фактором риска развития антрациклиновой кардиотоксичности, является увеличение суммарной дозы препарата. Другими факторами риска являются пожилой возраст, женский пол, предварительная медиастинальная лучевая терапия и артериальная гипертензия [4].

Основными препаратами для предупреждения нежелательных токсических влияний на кардиомиоциты является группа бета-адреноблокаторов [8, 9].

В недавнем исследовании пациентов с уменьшением $\text{ФВ} \leq 45\%$, вызванной антрациклинами, лечение ингибиторами АПФ и бета-блокаторами привело к нормализации фракции выброса левого желудочка у 42% больных [10]. Эти респонденты имели более высокие показатели ФВ ЛЖ по сравнению с контрольной группой [10]. Это особенно важно в свете последних данных о том, что только 31% пациентов, получавших химиотерапию, с бессимптомным снижением фракции выброса левого желудочка, получают ингибитор АПФ или блокатор рецепторов к ангиотензину, 35% пациентов получают терапию только бета-блокаторами [11].

Рекомендуется до начала лечения в план об-

следования онкологических пациентов включить ЭхоКГ с определением показателей систолической функции ЛЖ и структурно-функциональных характеристик ЛЖ. Для ранней диагностики кардиомиопатии, индуцированной доксорубином, рекомендуется мониторинг систолической функции ЛЖ каждые два цикла ПХТ по завершении лучевой терапии. Развитие концентрической гипертрофии следует считать дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений у данной группы больных [12].

Ко второму не менее важному осложнению химиотерапии относят оральные кандидозы, он не является прямым следствием применения доксорубина, здесь провоцирующим фактором будет ослабление иммунной системы [13]. Данное осложнение значительно ухудшает качество жизни пациентов и часто приводит к развитию кандидозного эзофагита.

Проблема тяжелых грибковых инфекций состоит в том, что они трудно поддаются лечению и могут приводить к летальному исходу. Было обнаружено, что смертность при инвазивных кандидозных инфекциях составляет 34% [14].

Оральный кандидоз является наиболее частым осложнением химиотерапии, связанным с применением кортикостероидов. Симптомы проявляются через 5–10 дней от начала химиотерапии и длятся 7–14 дней. Пациенты обычно жалуются на: боли в полости рта при глотании, во время питья, приема пищи, беседы. Покраснение слизистых полости рта и невозможность выполнения гигиенических процедур, таких как ежедневная чистка зубов. Диагностика проводится с помощью микроскопии мазков со слизистых.

Есть 5 основных направлений лечения оральных кандидозов:

- Применение местных антибактериальных и противогрибковых полосканий.

- Использование местных анестетиков, таких как 2% р-р лидокаина [15].

- Применение противогрибковых препаратов орально.

- Использование обволакивающих средств, таких как Альмагель, перед каждым приемом пищи.

- Использование ингибиторов протонной помпы у пациентов с ранее выявленными гастропатиями.

История болезни. Пациентка М., 68 лет, обратилась к семейному врачу с жалобами на увеличение пахового лимфоузла слева. Пациентка обследована: выполнена биопсия пахового лимфоузла с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием материала. По данным гистологии: диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (70%) и фолликулярная лимфома 3b ст. (30%). По данным ПЭТ-КТ признаков накопления РФП не было. Перед началом

химиотерапии выполнено трансторакальное эхокардиографическое исследование. По данным исследования на момент начала химиотерапии ФВ ЛЖ составляла 69%. Имелось утолщение межжелудочковой перегородки миокарда, эксцентрическая гипертрофия левого желудочка. Ранее пациентка наблюдалась у семейного врача с диагнозом: ИБС. Вазоспастическая стенокардия?

На фоне антиэметика (метоклопромида) выполнен 1 цикл химиотерапии, включающий доксорубин 79 мг/мл и преднизолон 100 мг в сутки в составе схемы СНОР (циклофосфамид 750 мг/м², доксорубин 50 мг/м², винкристин 1,4 мг, преднизолон 100 мг). На введение доксорубина пациентка отмечала учащение частоты приступов загрудинных болей, учащение сердцебиения, появление одышки при незначительных физических нагрузках — спокойная ходьба по ровной поверхности. Через 6 дней от начала химиотерапии появились боли в горле при глотании, самостоятельное использование местных симптоматических препаратов эффекта не приносило.

По данным ЭКГ после первого курса химиотерапии отмечалось ухудшение процессов реполяризации, достоверных признаков ишемии не обнаружено. По Эхо-КГ: снижение ФВ ЛЖ до 60%.

При микроскопии соскобов со слизистых полости рта: сплошной сливной рост *Candida albicans*. При микроскопическом исследовании соскоба с пищевода при ФГДС данных за кандидозный эзофагит не получено. Пациентке назначен флуконазол в дозировке 150 мг 1 раз в сутки, местно полоскания полости рта с нистатином и использование препарата Альмагель перед каждым приемом пищи. Данная терапия имела выраженный положительный клинический эффект.

Также для предупреждения возможных токсических влияний химиотерапии на миокард рекомендовано начать прием периндоприла и бисопролола. Учитывая стабильность состояния и хорошую переносимость бета-блокаторов и ингибиторов АПФ, отсутствие признаков очагового поражения миокарда и нарушений ритма, отсутствие в анамнезе достоверной ИБС, рекомендовано продолжение химиотерапии со снижением дозировки химиопрепаратов на 25%. Несмотря на изменение схемы химиотерапии, пациентку беспокоили учащенные боли за грудиной, отеки на лице. Уровень тропонина в крови при проведении и первого, и второго курса химиотерапии не повышался. По Эхо-КГ ФВ ЛЖ составляла 61%, зон локальной ишемии не выявлено, давление в ЛА не повышалось. Учитывая плохую переносимость схемы R-СНОР, пациентка направлена на пересмотр схемы химиотерапии с индивидуальным подбором дозировки доксорубина.

Заключение. Антрациклиновые антибиотики по-прежнему остаются важным классом препаратов в лечении рака и одновременно проблематичным химиотерапевтическим средством, учитывая их кардиотоксические эффекты. Тщательный мониторинг побочных эффектов важен для уменьшения риска кардиотоксичности, так же как скорейшая реализация кардиопротекторного лечения, особенно у лиц с повышенным риском развития дисфункции левого желудочка в ответ на антрациклины. Так же не менее важно отметить, что на фоне иммуносупрессии у ряда пациентов часто развиваются грибковые поражения слизистых, что значительно ухудшает качество жизни и может привести к нежелательным осложнениям и даже к развитию летального исхода.

Литература

1. Armitage J. O. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — № 14. — P. 1023–1030.
2. Di Marco A., Cassinelli G., Arcamone F. The discovery of daunorubicin // *Cancer. Treat. Rep.* — 1981. — Vol. 4. — № 65. — P. 3–8.
3. Lefrak E. A., Pitha J., Rosenheim S., Gottlieb J. A. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity // *Cancer.* — 1973. — Vol. 32. — № 2. — P. 302–314.
4. Von Hoff D. D., Layard M. W., Basa P. et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure // *Ann. Intern. Med.* — 1979. — Vol. 91. — № 5. — P. 710.
5. Alexander J., Dainiak N., Berger H. J. et al. Serial assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardiology // *N. Engl. J. Med.* — 1979. — Vol. 300. — № 6. — P. 278–283.
6. Buzdar A. U., Marcus C., Smith T. L. et al. Early and delayed clinical cardiotoxicity of doxorubicin // *Cancer.* — 1985. — Vol. 55. — № 12. — P. 2761–2765.
7. Ewer S. M., Ewer M. S. Cardiotoxicity profile of trastuzumab // *Drug Saf.* — 2008. — Vol. 31. — № 6. — P. 459–467.
8. Oliveira P. J., Bjork J. A., Santos M. S. et al. Carvedilol-mediated antioxidant protection against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial toxicity // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 200. — № 2. — P. 159–168.

9. *Spallarossa P., Garibaldi S., Altieri P. et al.* Carvedilol prevents doxorubicin-induced free radical release and apoptosis in cardiomyocytes in vitro // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2004. — Vol. 37. — № 4. — P. 837–846.
10. *Cardinale D., Colombo A., Lamantia G. et al.* Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55. — № 3. — P. 213–220.
11. *Yoon G. J., Telli M. L., Kao D. P. et al.* Left ventricular dysfunction in patients receiving cardiotoxic cancer therapies are clinicians responding optimally? // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 56. — № 20. — P. 1644–1650.
12. *Супрончук Н. В., Дмитриев В. Л., Важенин А. В., Гладков О. А.* Роль доксорубина в патогенезе ремоделирования левого желудочка и сердечной недостаточности у больных раком молочной железы // *Сибирский онкологический журнал.* — 2007. — № 3–4. — С. 26–31.
13. *Yoo S. S., Lee W. H., Ha J., Choi S., Kim H. J., Kim T. H., Lee O. J.* Prevalence of esophageal disorders in the subjects examined for health screening // *Korean J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 50. — № 5. — P. — 306–312.
14. *Pappas P. G., Rex J. H., Sobel J. D., Filler S. G., Dismukes W. E., Walsh T. J., Edwards J. E.* Practical guide of candidiasis treatment // *Clinical Infection Diseases.* — 2004. — Vol. 38. — P. 161–189.
15. *Mulcahy N.* New standard of care for oral mucositis // *Medscape Medical News.* — October 30. — 2012. — <http://www.medscape.com/viewarticle/773567>. — Последнее посещение сайта 11.04.2015 г.

Информация об авторах

Киселева Галина Валерьевна — семейный врач Центра семейной медицины ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России

Ислам Фахимул — клинический ординатор кафедры семейной медицины ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России

Адрес для контактов:

kongruentn@yandex.ru