

А.В. ПИВНИК, д.м.н., профессор, Н.Н. ШАРКУНОВ, ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва

ЛИМФОМА ХОДЖКИНА

В обзорной клинической статье приводятся сведения о патогенезе, диагностике и лечении лимфомы Ходжкина, рассматриваются вопросы ранней диагностики, подчеркивается роль раннего морфологического исследования, лучевых методов диагностики, необходимость создания семенного фонда у молодых мужчин перед началом химиотерапии, важность строгого соблюдения стадирования, уточнения факторов прогноза, неукоснительного соблюдения программ терапии.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, патогенез, диагностика, лечение

Лимфома Ходжкина (болезнь Ходжкина, лимфогранулематоз) – группа заболеваний лимфоидной ткани, включающая как минимум классическую лимфому Ходжкина и нодулярный тип лимфоидного преобладания. Классическая лимфома Ходжкина (ЛХ) – моноклональная опухоль, субстратом которой являются клетки Березовского-Рид-Штернберга (БРШ) и Ходжкина, которые происходят из В-клеток герминального центра фолликула. Они составляют около 1% от массы всей опухолевой ткани, состоящей из реактивных, неопухолевых Т- и В-лимфоцитов с примесью гранулоцитов и макрофагов.

ЛХ впервые описана в 1832 г. Томасом Ходжкином как «заболевание, при котором поражаются лимфатические узлы и селезенка». Спустя 23 года С. Уилкс назвал это состояние болезнью Ходжкина, изучив описанные Т. Ходжкином случаи и добавив к ним 11 собственных наблюдений. Термин «лимфогранулематоз» введен в 1904 г. на VII съезде немецких патологов в Вене. В 2001 г. ВОЗ утвердила название «лимфома Ходжкина» в классификации лимфом.

В РФ общее количество впервые заболевших лимфогранулематозом составляет около 3,5 тыс. человек в год. Выявляются 2 основных пика заболеваемости ЛХ: первый приходится на 15–35 лет, второй наблюдается после 60 лет; соотношение мужчины/женщины примерно равное. В средней полосе России заболеваемость ЛХ составляет около 2,5 на 100 тыс. человек за год. В Москве и Московской области с численностью около 20 млн человек число заболевших может составить около 500 человек в год.

Этиология заболевания не известна. Пристально изучается роль вируса Эпштейна-Барр в возникновении заболевания.

В патогенезе ЛХ рассматриваются следующие проблемы. Морфологическим субстратом болезни является небольшое количество опухолевых клеток в массе опухоли, которая в основном состоит из реактивных Т-клеток, в частности CD4+. Цитокины, выделяемые этими клетками в ответ на опухоль, определяют клинические В-симптомы болезни, а также структуру опухоли, инвазирующей соседние ткани.

С.М. Алещенко с соавт. выделили группы генов, сцепленные с плохим прогнозом – резистентностью к терапии и рецидивирующим на фоне полихимиотерапии (ПХТ) течением.

В целом патогенез ЛХ может рассматриваться как ряд последовательных событий: больной ЛХ получает по одному неблагоприятному признаку вероятности развития ЛХ от каждого из родителей, став гомозиготой по этому признаку. Родители больного ЛХ передают HLA-DR признак, который выявляется определенным набором HLA-DR маркеров. Гены системы HLA-DR локализованы на коротком плече 6-й хромосомы.

По данным Алещенко, у части больных ЛХ выявлены генетические маркеры. Она исследовала 112 больных ЛХ, наблюдавшихся в отделении химиотерапии гематологических заболеваний и интенсивной терапии (ГИИТ) ГНЦ РАМН с 1996 по 2000 г. Изучены образцы геномной ДНК из лимфоцитов периферической крови. Показано, что существует положительная ассоциация между развитием ЛХ и наличием генов Cw7 и DRB1*11. Для носителей специфичности DRB1*07 выявлена значимая отрицательная ассоциация с восприимчивостью к ЛХ. Выявлено снижение риска развития ЛХ в молодом возрасте для лиц, имеющих в HLA-генотипе специфичность DRB1*01. Установлено повышение частоты общих HLA-специфичностей 1-го класса у родительских пар, имеющих больного ребенка. Значение данного показателя составляет соответственно 100% против 60%. Ген DRB1*04 ассоциирован у больных ЛХ с достижением полной ремиссии – частота DRB1*04 в группе пациентов в ремиссии 5 и более лет (20%) выше частоты данной специфичности в группе больных, рефрактерных к ПХТ первой линии (8%) [1]. У пациентов с факторами риска по системе немецких авторов Хасанклевера и Уолкера Диля, основанной на наблюдении почти 6 тыс. больных ЛХ (мужской пол, возраст старше 45 лет, IV стадия заболевания, уровень гемоглобина менее 105 г/л, лейкоцитоз более 16×10^9 , лимфопения <8%, содержание альбумина < 40%), бессобытийная выживаемость значимо различается между DRB1*04-позитивными и DRB1*04-негативными больными и соответственно равна 78% и 42%.

Представляет интерес изучение полиморфизма генов, ответственных за метаболизм цитостатических препаратов, т. к. в ряде случаев при малой активности соответствующих ферментов мы не получаем противоопухолевого эффекта, при повышенной активности ферментов наблюдаются проявления избыточной токсичности. Возможно, полиморфизм генов системы HLA-DR и генетические механизмы лекарственной резистентности взаимосвязаны.

При изучении изолированных клеток БРШ выявлены глобальные механизмы, которые подавляют специфическую экспрессию генов В-клеток. Показано нарушение активности рецептора тирозинкиназы в клетках БРШ при классическом варианте ЛХ и в меньшей степени при варианте лимфоцитарного преобладания. Эта находка является уникальной для ЛХ и может способствовать более успешной химиотерапии [2].

Наши наблюдения за больными ЛХ с ВИЧ-инфекцией выявляют очень интересную проблему. При рассмотрении кривых заболеваемости ВИЧ-инфицированных больных разными болезнями в течение 15 лет до начала высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) (1981–1996 гг.) и в течение такого же времени после введения ВААРТ (1996 – по настоящее время) оказалось, что в левой части графика заболеваемость злокачественными лимфомами, включая первичную лимфому ЦНС и саркому Капоши, возросла в сравнении с неинфицированной популяцией в 168 раз! Заболеваемость ЛХ и солидными опухолями до начала ВААРТ не отличалась от таковой в здоровой популяции (2,5 на 100 тыс. населения). Напротив, в правой половине графика (т. е. после начала ВААРТ) кривые первых двух болезней резко снизились, первичная лимфома ЦНС и саркома Капоши стали встречаться очень редко. Заболеваемость солидными опухолями не изменилась. Интересным фактом стало увеличение заболеваемости ЛХ до 8 раз с началом приема ВААРТ! Это означает, что для реализации ЛХ как болезни необходимо как минимум присутствие CD4+-лимфоцитов. Продолжение наблюдения за больными ЛХ с ВИЧ-инфекцией показало, что ЛХ у этой группы пациентов излечивается лучше, чем у неинфицированных больных: быстрый регресс симптомов, возможность достичь излечения при грубых нарушениях протокола лечения по времени (чрезмерно затянутые интервалы между курсами ПХТ). Эти два факта, полученные при непосредственном наблюдении и лечении больных ЛХ с ВИЧ-инфекцией, нуждаются в научном объяснении, которого пока нет.

Известен воспалительный синдром иммунологического восстановления у ВИЧ-инфицированных больных (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome – IRIS) – появление новых или обострение ранее пролеченных инфекционных или неинфекционных заболеваний на фоне положительного иммунологического и вирусологического ответа на ВААРТ. Он изучен при туберкулезе и грибковых инфекциях у ВИЧ-инфицированных больных. Оказалось, что при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции начало ВААРТ с повышением CD4+ клеток приводит к резкому ухудшению течения туберкулеза, и, напротив, первоначальная терапия туберкулеза с последующим присоединением ВААРТ не сопровождается развитием IRIS. CD4+ клетки необходимы для реализации туберкулезного процесса. Аналогичную картину мы наблюдаем при росте заболеваемости ЛХ в начале ВААРТ. Рассмотрение этого феномена в рамках IRIS заслуживает внимательного изучения. Если при туберкулезе в случае IRIS этиологическим фактором являются микобактерии, то при ЛХ одним из этиологических факторов может быть вирус Эпштейна-Барр.

При смешанно-клеточном варианте ЛХ, который преобладает у ВИЧ-инфицированных больных, нередко обнаруживается геном вируса Эпштейна-Барр в геноме опухолевых клеток.

Особенности характера и личности больных ЛХ заставили нас обратиться к нейрофизиологам, что привело к совместной работе со специалистами по биохимии белка.

В работах А.А. Карелина с соавт. [3] показано, что эритроцит является «эндокринной железой», которая выделяет во внешнюю среду пептиды цепей гемоглобина (Hb) разной длины. В норме и при нескольких изученных заболеваниях (черепно-мозговые травмы, сосудистые поражения головного мозга и др.) при краткосрочном культивировании эритроцитов наблюдали процесс расщепления цепей гемоглобина. При этом обнаруживали короткие пептиды длиной в 50 аминокислотных остатков, которые выделялись через поры мембраны эритроцита. При ЛХ выявили, что пептидные фрагменты короче (30 аминокислотных остатков альфа-цепи гемоглобина), но механизм этого явления до настоящего времени не исследован.

■ Классическая лимфома Ходжкина (ЛХ) – моноклональная опухоль, субстратом которой являются клетки Березовского-Рид-Штернберга (БРШ) и Ходжкина

Ранее в комплексе работ акад. В.Т. Иванова с соавт., А.А. Карелина с соавт. [3, 4] показано, что короткие пептиды обладают действием нейропептидов, обуславливая, в частности, гипбернацию некоторых животных (медведей). Поводом для этих экспериментов явились клинические наблюдения врачей-гематологов за проявлением высшей нервной деятельности у пациентов, страдающих ЛХ. А.В. Пивник с соавт. [5] отметил своеобразные черты личности и характера этих пациентов: эмоциональная холодность, упрямство, скрытность. Отмечено, что характерологические особенности больных ЛХ ярко проявляются у матерей заболевших. До трети пациентов ЛХ категорически отказываются от рекомендованной полихимио- и лучевой терапии, что ведет к гибели больных в течение ближайших лет.

В результате обсуждений этих психологических особенностей пациентов с ЛХ с психологами и психиатрами было сделано заключение, что для больных ЛХ характерна особенность, отмеченная ранее у пациентов со злокачественными опухолями, а именно инфантильность – отказ согласиться с существованием болезни.

Психиатрами отмечены пограничные состояния и достоверное увеличение числа истинной шизофрении среди пациентов с ЛХ.

Таким образом, накапливается все больше данных об этиотропном действии вируса Эпштейна-Барр у субъекта с широким фоном разнообразных событий, таких как наличие сцепленных с плохим прогнозом генов системы HLA, наличие коротких пептидов, факты их онкогенного действия (О.Н. Блищенко с соавт.), наличие достаточного количества CD4+ Т-лимфоцитов [6, 7].

■ MORFOLOGICHESKIE VARIANTY LX

Выделяют следующие морфологические варианты лимфогранулематоза (классификация ВОЗ, 2008 г.):

Лимфома Ходжкина, нодулярный тип лимфоидного преобладания.

Классическая лимфома Ходжкина:

- классическая лимфома Ходжкина, лимфоидное преобладание (С81.0 по МКБ);
- классическая лимфома Ходжкина, нодулярный склероз (С81.1);
- классическая лимфома Ходжкина, смешанно-клеточная (С81.2);
- классическая лимфома Ходжкина, лимфоидное истощение (С81.3).

■ ДИАГНОСТИКА

При диагностике обычно биопсии подвергается один из увеличенных периферических лимфоузлов. В случае увеличения только внутригрудных или абдоминальных лимфоузлов или селезенки производится диагностическая торакотомия и лапаротомия или спленэктомия.

При первичном осмотре отсутствие общих симптомов (т. н. В-симптомы активности заболевания) определяется как А-стадия заболевания.

Эта стадия коварна отсутствием серьезных симптомов заболевания, которое проявляется только увеличением одного лимфоузла, например надключичного слева. Пациенты и его семья игнорируют как сам факт увеличения лимфоузла, так и его неуклонный рост. Нередко больной впервые предстает перед врачом с массивной периферической лимфаденопатией, развивающейся за годы болезни. Уместно выделить несколько периодов в «маршруте» больного: обнаружение увеличенного лимфоузла – обращение к врачу – биопсия лимфоузла – начало терапии. Нередко время между этими событиями исчисляется месяцами и годами. Так, больной обращается к врачу через много месяцев или 1–2 года после первого обнаружения увеличенного безболезненного надключичного лимфоузла. Процесс обследования может занимать долгие месяцы, когда больной обходит многих специалистов и сдает огромное количество ненужных анализов, и нередко в раздражении от проволочек покидает лечебное учреждение, иногда навсегда. При первичном обращении пациента и знакомстве с медицинскими документами нередко врач впервые обращает внимание больного на четкие признаки увеличения средостения на флюорограмме, сделанной от 1 года до 3 лет назад. Это происходит из-за плохой организации медицинской помощи. Так, ответ по флюорограмме, сделанной в районном туберкулезном диспансере, на которой выявлено увеличение размеров средостения, при пересылке в районную поликлинику может затеряться. Врач считает, что флюорограмма в норме и поэтому не вызывает больного, а тот уверен, что раз не последовал вызов от врача, значит, оснований для беспокойства нет. Врач-кардиолог, который консультирует больного по поводу предполагаемо-

го порока сердца, отвергает свой диагноз, но не направляет больного к онкологу, хотя увеличение размеров средостения требует этого безотлагательно. На просьбу гематолога представить препараты биопсии и блоки удаленного ранее лимфоузла пациент разводит руками: препараты утеряны, блок недоступен, важный материал не сохранился. Наконец, после биопсии, подтверждающей диагноз ЛХ, пациент приступает к лечению.

■ Увеличение лимфоузлов относится к местным симптомам ЛХ, чаще всего это периферические лимфоузлы выше диафрагмы (подчелюстные, шейные, надключичные, подмышечные, лимфоузлы средостения)

Увеличение лимфоузлов относится к местным симптомам ЛХ, чаще всего это периферические лимфоузлы выше диафрагмы (подчелюстные, шейные, надключичные, подмышечные, лимфоузлы средостения). Выявление увеличенных лимфоузлов в нетипичных местах – по ходу нервно-сосудистого пучка плеча, в кубитальной ямке, в поясничной области или экстранодальной локализации (молочная железа, мягкие ткани) – всегда свидетельствует о запущенной стадии ЛХ и неблагоприятном прогнозе. В этих случаях проводится дифференциальная диагностика между неопухолевым и опухолевым поражением лимфоузлов. Поражения ЦНС крайне редки, мы наблюдали одну пожилую больную ЛХ с общемозговой симптоматикой и объемным поражением мозга, доказанным с помощью МРТ. Обязательно исключается диагноз боковой кисты шеи, нередко симулирующей ЛХ. Увеличение размеров селезенки обычно выявляется при первичном осмотре, она плотная, гладкая, пальпируется ниже края реберной дуги на несколько сантиметров. Иногда спленомегалия может быть массивной, достигая массы 1 кг и более. Чаще небольшая спленомегалия выявляется при УЗИ живота, превышая нормальные размеры 11x4 см. Значительное увеличение размеров печени подтверждает IV стадию заболевания, которая выявляется нечасто. При ЛХ отмечается появление В-симптомов: лихорадка 38 °С в течение нескольких недель, профузная потливость с необходимостью смены постельного белья, потеря веса на 10% за последние 6 месяцев. Кожный зуд исключен из этих признаков, однако он является прогностическим признаком, который, так же как и гиперэозинофилия, превышающая 10–15% в общем анализе крови, определяет эффект терапии и возникновение рецидивов.

Дифференциальный диагноз проводится с метастазами рака, опухолями головы и шеи, включая назофарингеальную карциному, опухоль Шнитке, опухоли щитовидной железы, опухоли слюнных желез, а также опухолями других локализаций – молочной железы, ЖКТ, гениталий, внегонадными герминогенными опухолями. К неопухолевым заболеваниям относятся: вирусные лимфаденопатии, в первую очередь инфекционный мононуклеоз, в этих случаях не следует торопиться с биопсией лимфоузла, наблюдая за больным несколь-

ко недель. Также нельзя забывать о бактериальных лимфаденитах, обычно одонтогенного происхождения. В этих случаях следует назначить пациенту санацию полости рта, лечение антибиотиками и понаблюдать больного в течение нескольких недель. Все чаще при биопсии шейных и надключичных лимфоузлов наблюдается туберкулезное поражение. Мы наблюдали больных с шейной лимфаденопатией при локализации сифилитического шанкра на миндалинах и губе. Нам приходилось за 1 неделю работы получать заключения по биопсии лимфоузлов этой области с диагнозами: беспиgmentная меланома, саркома Капоши, болезнь Гоше, туберкулезный лимфаденит.

Диагноз ЛХ всегда ставится морфологически – по результатам биопсии лимфоузла, селезенки или другой пораженной ткани. Исследование включает описание гистологических срезов, окрашенных гематоксилин-эозином, при световой микроскопии. Недопустимым является предположительный диагноз по цитологическому анализу тонкоигольной пункционной биопсии, полученной при пункции лимфоузла.

Таблица 1. Классификация по стадиям (Ann. Arbor, 1971, с дополнением в Costwolds, 1989)

Стадия I	Поражение одной лимфатической зоны или одного лимфоидного органа (селезенка, тимус, Вальдейрово кольцо) или одного нелимфоидного органа
Стадия II	Поражение 2 и более лимфатических зон с одной стороны диафрагмы (поражение воротных лимфоузлов с обеих сторон диафрагмы относят ко II стадии); локализованное поражение только одного нелимфоидного органа или ткани (например, стенки грудной клетки) по протяжению с одной стороны диафрагмы (IIЕ). Число пораженных анатомических зон указывается арабской цифрой, нижним индексом (II ₂)
Стадия III	Поражение лимфатических зон с обеих сторон диафрагмы (III), которое может сопровождаться поражением селезенки (IIIS) или локальным поражением по протяжению только одного нелимфоидного органа/ткани или и того и другого (IIISE). III ₁ с поражением селезеночных, воротных или портальных лимфоузлов либо без него III ₂ с поражением парааортальных, подвздошных и мезентериальных лимфоузлов
Стадия IV	Диффузное или диссеминированное поражение нелимфоидного органа (или ткани) с поражением лимфоузлов или без него
Дополнительные обозначения, указываемые с любой стадией	
A	Без симптомов
B	Лихорадка >38 °С, ночная потливость, необъяснимая потеря более 10% веса за 6 мес.
X	Большой очаг опухоли (горизонтальный размер опухоли в средостении на рентгеновском снимке в прямой проекции составляет более 1/3 диаметра грудной клетки; наличие конгломератов лимфоузлов более 10 см)
E	Поражение одного нелимфоидного органа или ткани по протяжению

Диагноз лимфогранулематоза не выставляется на основании радиологического исследования. Не приемлемы диагнозы ЛХ по «характерной клинической картине и характерной рентгенологической картине». За последние годы выяснилось, что этот стандартный классический метод недостаточен для детальной характеристики вариантов ЛХ. Так называемые лимфомы переходной – «серой» – зоны трактовались как ЛХ, лечились как ЛХ, однако результаты терапии были неудовлетворительными. Это относится к таким формам лимфом, как анапластические В- и Т-лимфомы, В-крупноклеточная лимфома, медиастинальная В-клеточная лимфома со склерозом.

■ Диагноз ЛХ всегда ставится морфологически – по результатам биопсии лимфоузла, селезенки или другой пораженной ткани

Морфологи ввели новые методы исследования, без которых современный диагноз лимфомы, ЛХ был нередко недоступим. Были введены анти-CD-антитела – иммунные маркеры, прицельно высвечивающие характерные для каждого варианта лимфом клетки. Молекулярно-биологические методы с использованием единичной изолированной опухолевой клетки позволяют изучать в деталях геном опухолевой клетки. Именно комплексные исследования (световое микроскопическое, иммуногистохимическое, молекулярно-биологическое) позволяют сделать патологоанатомическое заключение по поводу конкретного больного [8]. Результаты этих методов исследований, проведенных у нескольких тысяч больных лимфомами, легли в основу классификации злокачественных заболеваний кроветворной и лимфоидной ткани, предложенной ВОЗ в 2008 г.

После завершения этих исследований проводится стадирование с определением объема поражения лимфатической ткани, т. е. устанавливается стадия ЛХ.

К обязательным диагностическим процедурам также относятся: рутинное лабораторное общеклиническое и биохимическое исследования с определением ЛДГ, щелочной фосфатазы и парапротеина, альфа-фетопротейна и бета-ХГЧ, компьютерная томография грудной и брюшной полостей, УЗИ брюшной полости с указанием размеров селезенки (в см). Трепанобиопсия при первичной диагностике перестала быть обязательной, поскольку показано, что встречающаяся у 12–14% больных поражение костного мозга [9, 10] не является плохим прогностическим признаком и не требует усиления терапии. Напротив, при рецидивах ЛХ билатеральная трепанобиопсия абсолютно показана. Вовлечение костного мозга при рецидивах ЛХ всегда фатально. Пункция с аспирацией костного мозга не является информативной.

В последнее время уверенно завоевывает позиции среди лучевых методов диагностики позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ). Принцип метода заключается в активном поглощении вещества тканью опухоли или очагом воспаления. Препарат радиоактивной глюкозы вводится внутривен-

но однократно и через 2–3 ч его активность оценивается на 3-мерных сканограммах всего тела. Метод относительно дорог, однако его экономное использование уменьшает затраты на необоснованное продолжение или, напротив, прекращение лечения. Можно использовать ПЭТ для первичного стадирования и подтверждения полноты ремиссии либо для подтверждения рецидивов. Сочетание 2-х методов диагностики одновременно – компьютерной томографии и ПЭТ – сейчас широко используется.

■ ДИАГНОСТИКА РЕЦИДИВОВ ЛХ

Рецидив ЛХ, возникающий в течение года после окончания первичного лечения, обозначается как ранний и является плохим прогностическим признаком. Поздним рецидив считается, если возникает через 12 мес. и позже. Диагноз рецидива требует тщательного обследования, которое включает биопсию лимфоузла или пораженных тканей, лучевые методы диагностики, гистологическое исследование костного мозга (желательно билатеральное). Чаще рецидивы возникают в области ранее увеличенного средостения, легочной ткани, забрюшинных лимфоузлов. Поражение костей и оболочек спинного мозга считается крайне неблагоприятным признаком, в отличие от первичного поражения этих же областей. Не существует диагноза первичной или рецидивной ЛХ, основанного на «типичной клинической картине» или «бесспорной рентгенологической картине». Лечение, основанное на этих диагностических предпосылках, всегда приводит к летальному исходу.

Мы лечили пациента, основываясь именно на таком недокзательном диагнозе, пациент погиб от агранулоцитоза и сепсиса, на секции был выявлен генерализованный туберкулез. Именно с исключения туберкулеза следует начинать исследование больного с предполагаемым рецидивом ЛХ [11]. Кроме туберкулеза мы наблюдали у пациентов метастазы солидной опухоли желудочно-кишечного тракта, молочной железы, щитовидной железы, легкого. Известно, что в течение 2 лет после завершения комбинированной ПХТ + ЛТ возникают миелоидные лейкозы, чаще эритробластные. Через 8 лет и позже развиваются солидные опухоли, обычно в местах облучения – молочная железа, щитовидная железа, легкое, желудочно-кишечный тракт. Отмечен постлучевой пневмофиброз с повторными пневмониями. Функция миокарда страдает мало [12].

■ ЛЕЧЕНИЕ

ЛХ относится к числу первых злокачественных опухолей, при которых стало достижимым излечение. Можно выделить несколько этапов становления оптимальной терапии: хирургическое удаление конгломератов лимфоузлов, увеличенной селезенки, радикальная лучевая терапия на все лимфатические коллекторы, ПХТ до 12 курсов и более.

Перед курсами ПХТ у молодых мужчин рекомендовано создание семенного фонда: в специальные клиники сдается сперма на длительное криохранилище для последующего экс-

тракорпорального оплодотворения. Восстановление сперматогенеза после различных курсов различается по срокам. Так, после 6–8 курсов АВВД сперматогенез восстанавливается у большинства мужчин через 2–12 мес. После курсов МОПП-АВВД возникает многолетняя стерильность при сохранении механических функций сроком до 5–14 лет до необратимости спустя 20 лет и более. После ВЕАСОПП-14 и ВЕАСОПП-2 сперматогенез восстанавливается не у всех пациентов [13].

У женщин детородного возраста на весь срок ПХТ в качестве блокады функции яичников во избежание раннего климакса используются различные контрацептивы, включая ежемесячные введения Золадекса. Во время ЛТ контрацептивы не используются. После АВВД менструальная функция восстанавливается почти у всех женщин, после ВЕАСОПП-14, ВЕАСОПП-2 – редко, поэтому перед этими курсами рекомендована криоконсервация яйцеклеток, полученных лапароскопическим методом. Следует учитывать риск развития флеботромбозов на фоне приема контрацептивов, контролировать коагулограмму и при необходимости корректировать ее.

Эти исследования заняли полвека и завершились формированием общих принципов курации больного ЛХ. Первый – предельно точный диагноз самой опухоли и ее гистологического варианта. Это важно, поскольку сразу определяются факторы плохого прогноза: второй тип нодулярного склероза, гиперэозинофилия в препарате, вариант лимфоидного истощения. Второй принцип – максимально раннее начало лечения, использование стандартных доз препаратов из расчета на квадратный метр поверхности тела, безупречное соблюдение сроков введения препаратов, сужение зоны облучения в терапии ЛХ.

Основные положения терапии: максимальное воздействие на опухоль с соблюдением принципа «доза – эффект» и минимальное воздействие на организм в целом. Такой подход требует проведения диагностики и лечения ЛХ в профильных отделениях. Если раньше схема лечения всегда включала комбинированное использование 12 курсов ПХТ, спленэктомии и лучевой терапии с облучением всех лимфатических коллекторов (радикальная программа), то современные программы включают 4–6 курсов АВВД без лучевой терапии в случаях без массивной опухоли средостения (10 см и более), применение программ ВЕАСОПП-2 и ВЕАСОПП-14 при IIA–IV стадиях с последующей лучевой терапией на остаточные образования в случае их ПЭТ-активности. В части случаев с неблагоприятным прогнозом используется высокодозная полихимиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток [14]. Лечение большинства больных ЛХ проводится амбулаторно, нередко без прекращения трудовой деятельности.

ВЕАСОПП-14 не обладает преимуществами перед АВВД. Напротив, необходимость стационарного лечения, использование преднизолона являются недостатками протокола. Использование ВЕАСОПП-21 в качестве второй линии терапии в случае прогрессии и рецидива ЛХ, а также при осложненной II стадии неэффективно.

Лечение рецидивов ЛХ проводится по следующим схемам.

ДНАР: дексаметазон 30 мг/м² в/в или внутрь 1, 2, 3, 4-й дни, цисплатин 100 мг/м² в/в 1-й день, 24-часовая инфузия, цитарабин 2 000 мг/м² в/в 2-й день, 3-часовая инфузия с интервалом 12 ч (2 введения). Интервал между курсами 28–35 дней.

ESHAP: метилпреднизолон (Солу-Медрол) 500 мг в/в 1–5 дни, цисплатин 25 мг/м², длительно в/в 1–4 дни, этопозид (Вепезид) 40 мг/м², в/в 1–4 дни, цитарабин (Цитозар) 2 000 мг/м², в/в на 5 день. Интервал между курсами 19–21 день.

Деха-ВЕАМ: дексаметазон по 8 мг 3 раза в день внутрь 1–10 день, кармустин 60 мг/м² в/в на 2-й день, мелфалан 20 мг/м² в/в на 3-й день, этопозид 75 мг/м² в/в 4–7 день, Цитозар 100 мг/м² в/в 1 ч каждые 12 ч (всего 8 введений) 4–7 день. Гемопозитический и колониестимулирующий фактор с 14 дня до отстройки кроветворения (количество лейкоцитов более 1 000/мл³, количество нейтрофилов более 500/мл²).

Место лучевой терапии в лечении ЛХ постепенно суживается, так, если при благоприятном прогнозе ПА стадии ЛХ после 4 курсов АВВД констатируется полная ремиссия, включая результаты КТ и ПЭТ, то лучевая терапия не проводится вообще. При массивном поражении лимфоузлов (10 см и >) локальная лучевая терапия проводится с учетом результатов ПЭТ. В связи с риском развития постлучевого гипотиреоза с гиперлипидемией и формированием раннего атеросклероза, в особенности коронарного, необходимо избегать облучения щитовидной железы.

Тактика ведения пациентов с лимфомой Ходжкина во время беременности определяется сроком установления диагноза, массой опухоли, наличием компрессии органов средостения, В-симптомов, кинетикой опухоли. В I триместре показано прерывание беременности (за исключением локальных форм болезни, при неагрессивном течении, согласия пациентки). Во II–III триместрах показано динамическое наблюдение за пациенткой, у женщин с продвинутыми стадиями лимфомы Ходжкина и угрозой развития осложнений возможно проведение ПХТ (программа АВВД) или локальная лучевая терапия. Беременность, возникшая во время проведения полихимиотерапии, подлежит прерыванию. После родоразрешения приступать к проведению полихимиотерапии целесообразно через 3 недели. Вскармливание собственным грудным молоком разрешено, если больная не получает химиотерапию. Всегда необходим мультидисциплинарный подход при ведении этой категории больных и совместное обсуждение тактики ведения с опытным акушером-гинекологом. Желательно проведение планового родоразрешения в условиях перинатальных центров с наличием детской реанимации [15]. Планирование беременности возможно через 1–2 года после окончания лечения.

ЛХ у пожилых людей диагностируется поздно, протекает тяжело, ремиссия достигается только у половины пациентов. Рекомендованы курсы АВВД для неосложненных I–III стадий заболевания, для распространенных форм

Схемы полихимиотерапии первой линии при ЛХ

Препарат	Доза	Схема применения
МОРР-ABVD		
Мустарген	6 мг/м ²	в/в 1 и 8 дни
Винкристин	2 мг	в/в 1 и 8 дни
Натулан	100 мг/м ²	внутри 1–14 дни
Преднизолон	40 мг/м ²	внутри 1–14 дни
<i>Перерыв с 15 по 28 день</i>		
Адриабластин	25 мг/м ²	в/в 1 и 15 дни
Блеомицин	10 мг/м ²	в/в 1 и 15 дни
Винбластин	6 мг/м ²	в/в 1 и 15 дни
Дакарбазин	375 мг/м ²	в/в 1 и 15 дни
<i>Перерыв с 16 по 28 дни. На 29-й день очередной курс МОРР</i>		
ABVD		
Адриабластин	25 мг/м ²	в/в 1 и 15 дни
Блеомицин	10 мг/м ²	в/в 1 и 15 дни
Винбластин	6 мг/м ²	в/в 1 и 15 дни
Дакарбазин	375 мг/м ²	в/в 1 и 15 дни
<i>Перерыв с 16 по 28 дни. На 29-й день очередной курс ABVD</i>		
ВЕАСОРР базисный		
Циклофосфан	1 250 мг/м ²	в/в 1 день
Доксорубицин	35 мг/м ²	в/в 1 день
Вепезид	200 мг/м ²	в/в 1–3 дни
Натулан	100 мг/м ²	внутри 1–7 дни
Преднизолон	40 мг/м ²	внутри 1–14 дни
Винкристин	2 мг	в/в 8 день
Блеомицин	10 мг/м ²	в/в 8 день
ВЕАСОРР усиленный		
Циклофосфан	1 250 мг/м ²	в/в 1 день
Доксорубицин	35 мг/м ²	в/в 1 день
Вепезид	200 мг/м ²	в/в 1–3 дни
Натулан	100 мг/м ²	внутри 1–7 дни
Преднизолон	40 мг/м ²	внутри 1–14 дни
Винкристин	2 мг	в/в 8 день
Блеомицин	10 мг/м ²	в/в 8 день
ВЕАСОРР-14		
Циклофосфан	650 мг/м ²	в/в 1 день
Доксорубицин	25 мг/м ²	в/в 1 день
Вепезид	100 мг/м ²	в/в 1–3 дни
Натулан	100 мг/м ²	внутри 1–7 дни
Преднизолон	80 мг/м ²	внутри 1–7 дни
Винкристин	2 мг	в/в 8 день
Блеомицин	10 мг/м ²	в/в 8 день
<i>Начало нового курса на 15-й день.</i>		

рекомендуются курсы ВЕАСОРР-2. Лучевая терапия проводится по показаниям: остаточная опухоль и исходно массивное вовлечение лимфоузлов, чаще всего средостенных, желательно с выявлением признаков активности по данным ПЭТ.



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.